

新型コロナワクチン  
今わかっていること  
まだわからないこと

2021年3月15日  
訪問看護グループ向け

医師 守屋章成

# 自己紹介

1998年医師免許取得

家庭医として各地の診療所で勤務

2007年ごろからワクチン，渡航医学に  
注力

2017年中部空港検疫所に転職

2020年元旦～コロナ真っ最中

※ Financialおよびacademic COIなし

※ すべて個人の見解であり，所属学会，  
検疫所および厚生労働省を代表する  
ものではありません

## 新型コロナワクチン対象者別検討

目次 [非表示]

- 1 このページの
  - 1.1 免責事項
  - 1.2 参照先
- 2 高齢者
  - 2.1 高齢者
  - 2.2 高齢者
    - 2.2.1
- 3 小児
  - 3.1 小児：
  - 3.2 小児：
- 4 妊婦
  - 4.1 妊婦：
  - 4.2 妊婦：
- 5 妊娠拳児を希
  - 5.1 妊娠拳
  - 5.2 妊娠拳

## 新型コロナワクチンまとめ（医療従事者向け）

目次 [非表示]

- 1 本ページおよび管理者について
- 2 おことわり
  - 2.1 更新履歴
- 3 要点と個人的見解
- 4 開発が進む新型コロナワクチン
  - 4.1 日本で接種される可能性が高い3ワクチン
  - 4.2 米国と英国では既に認可済み
- 5 ワクチンの効果「vaccine efficacy」とは，「接種しなかったので感染した人数」から「接種したけど感染した人数」への「割引率」
- 6 3ワクチンの製法について
  - 6.1 mRNAワクチンとは
  - 6.2 ウイルスベクターワクチンとは
  - 6.3 ウイルスの遺伝子を体内に注入することに理論的な危険性はない
  - 6.4 その他の新型コロナワクチン候補の製法
- 7 3ワクチンの治験 phase 3 論文と，そのインパクト
- 8 3ワクチン論文のかんたんまとめ

新型コロナワクチンまとめページ公開中

# 最初に結論

---

## 【接種を受ける側として】

高い効果を期待して，安心して受けてよい

1万分の1未満の確率で未知の有害事象が生ずる可能性には心構えを

- そのおそれもだいぶ薄くなっている

医療保健介護職が安心して受ければ，一般市民も安心して受ける

**私は，受けます．早く受けたい！**

## 【接種を提供する/説明する側として】

高い効果があることを理解する

副反応はワクチンとしての通常範囲であることを理解する

アナフィラキシーには万全に備える

未知の要素があることを理解する

確率で考えることを理解する

接種に疑問や不安を抱く人と適切にコミュニケーションする

# 本日の流れ

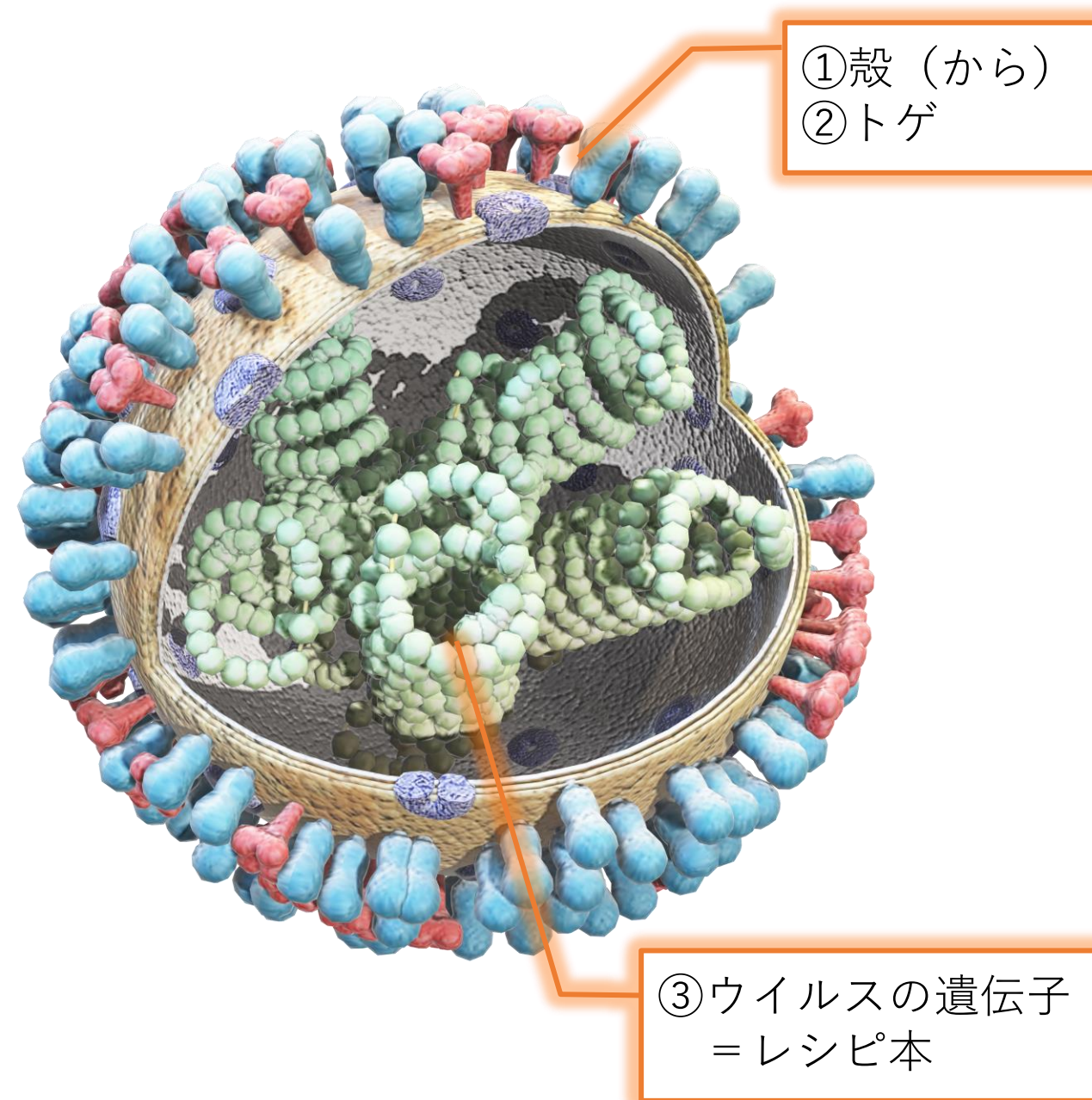
## すべての職種の方にわかりやすく

---

1. ウイルスと免疫のしくみ
2. 新型コロナワクチンのしくみ
3. 新型コロナワクチンの効果
4. 新型コロナワクチンの副反応
5. 新型コロナワクチンの具体的な接種法
6. 新型コロナワクチンについてまだわからないこと
7. 新型コロナワクチンについての不安やデマ
8. 新型コロナワクチンみんなで気を付けること

# 1. ウイルスと免疫のしくみ

# ウイルスのしくみ



## ① 殻（から）

- エンベロープ

## ② トゲ

- スパイク蛋白等
- ヒト細胞侵入時のリガンド

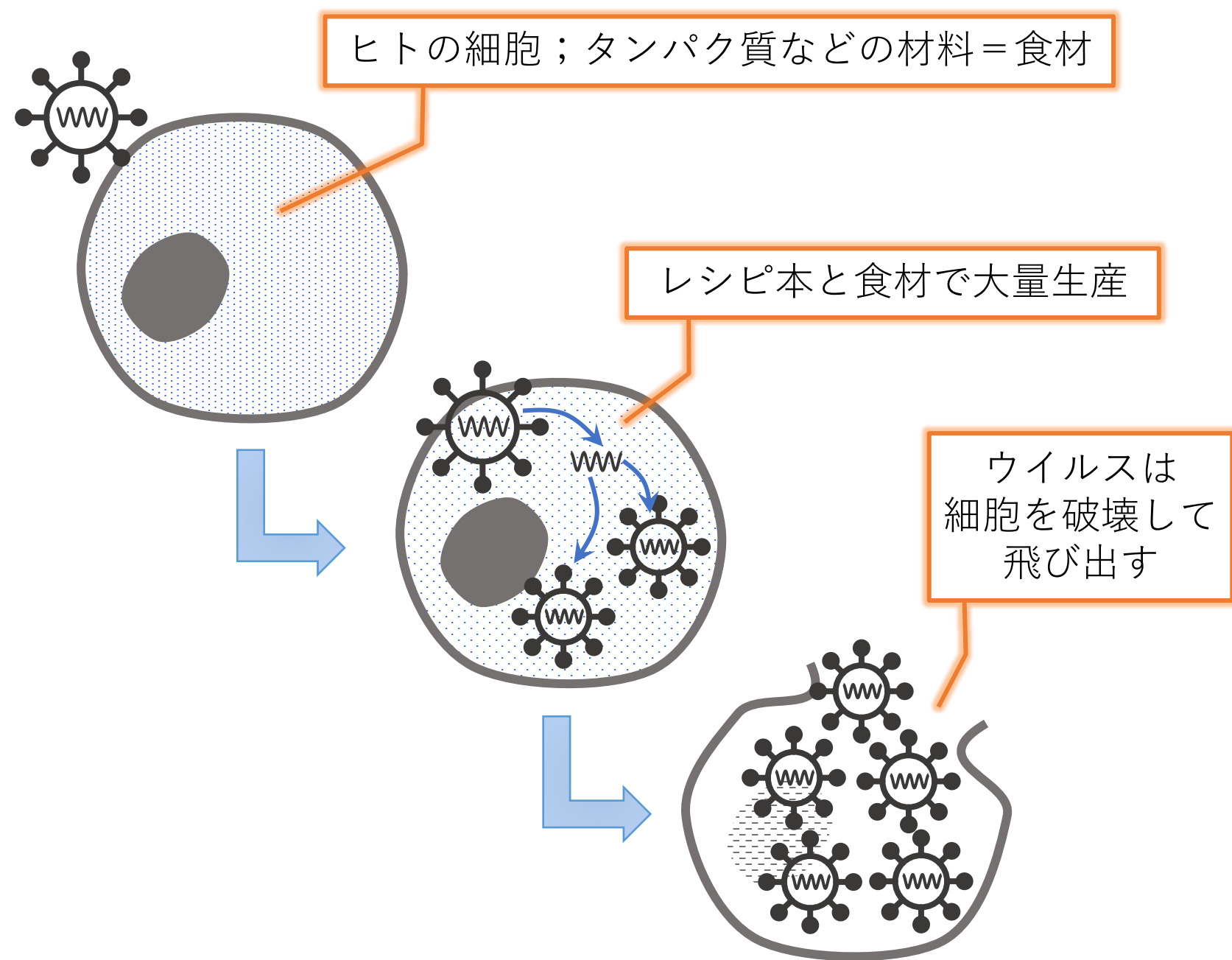
## ③ 遺伝子

- RNAまたはDNA
- コロナウイルスは1本鎖プラス鎖RNA

遺伝子とは、ウイルス全体をつくるための  
**レシピ本**



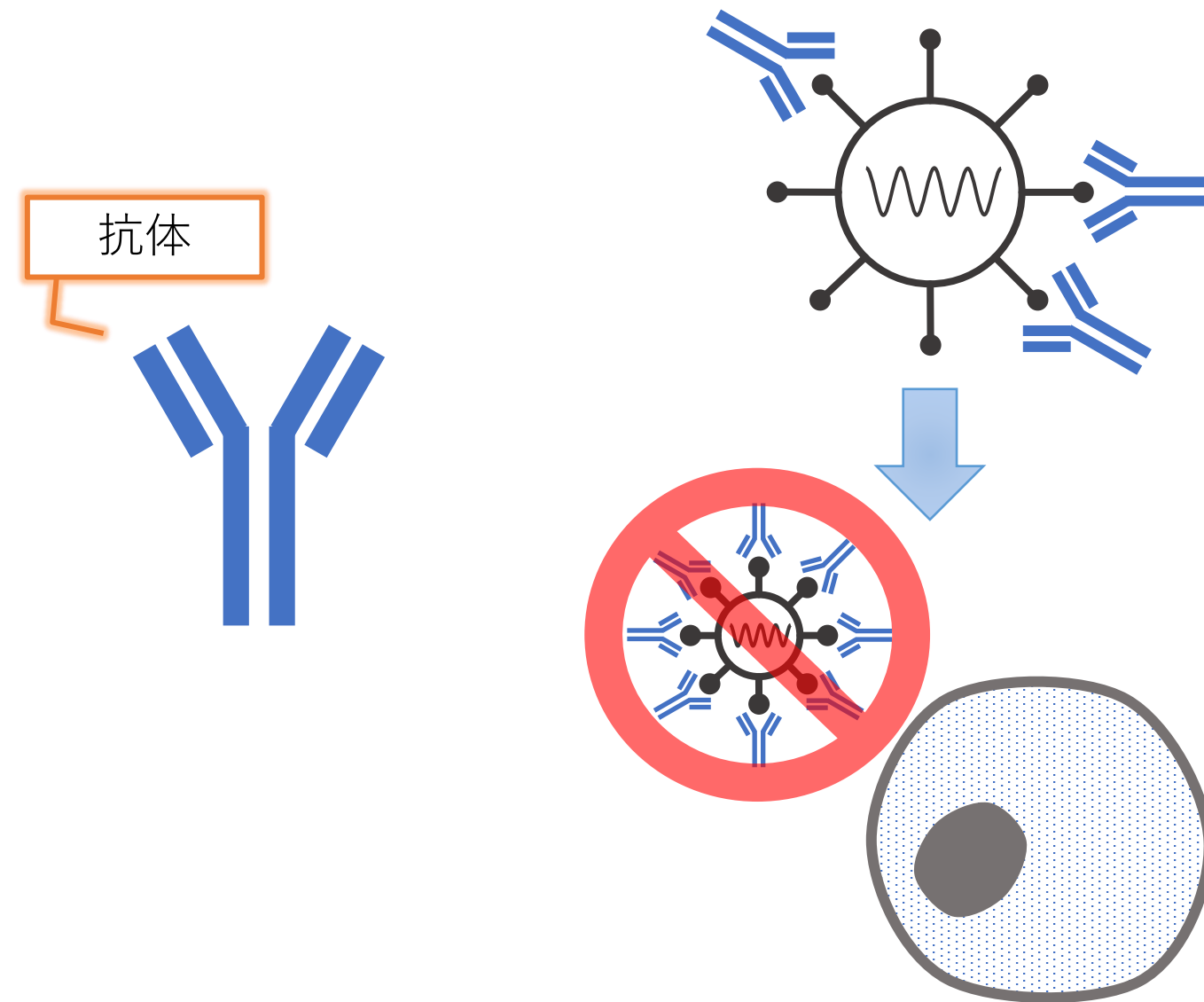
# ウイルスのしくみ



1. ウイルスは**トゲ**でヒト細胞にくっつく
  2. ヒト細胞はうっかり**侵入**を許す
  3. ウイルスは細胞内にウイルス遺伝子=**レシピ本を放出**
  4. ウィルスレシピ本を読んだヒト細胞は自動的にウイルスの**コピーを大量生産**
  5. 食材を使い果たしてヒト細胞は**破壊**
  6. ウィルスは**次のヒト細胞**を狙いに
- 新型コロナウイルスは**のどや肺の細胞を破壊**する

# 免疫のしくみ

## 抗体とは



ウイルスに感染  
→トゲのかたち合った**抗体**を産生

同じウイルスが再度侵入  
→**抗体がトゲに付着**し細胞侵入を阻止

= 「**免疫が付いた**」

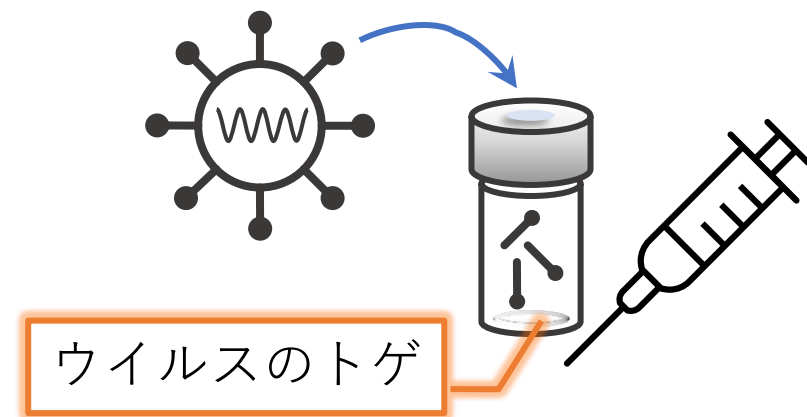
抗体以外にも免疫のしくみは複雑多岐

- 液性免疫
  - 抗体のこと
- 細胞性免疫
  - 新型コロナmRNAワクチンは細胞性免疫も獲得
- 自然免疫

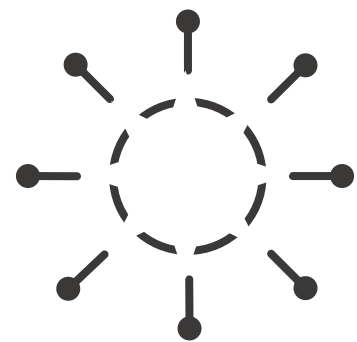


## 2. 新型コロナワクチンのしくみ

# 新型コロナワクチンのしくみ トゲさえあれば免疫が付く

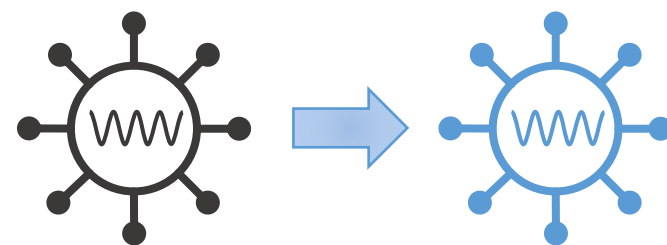


不活化ワクチン



バラバラにしたウイルス

(弱毒)生ワクチン



毒性が弱いウイルス

感染の危険を冒さず免疫を付けるには？  
→**トゲを作ればいい**；どうやって？

不活化ワクチン

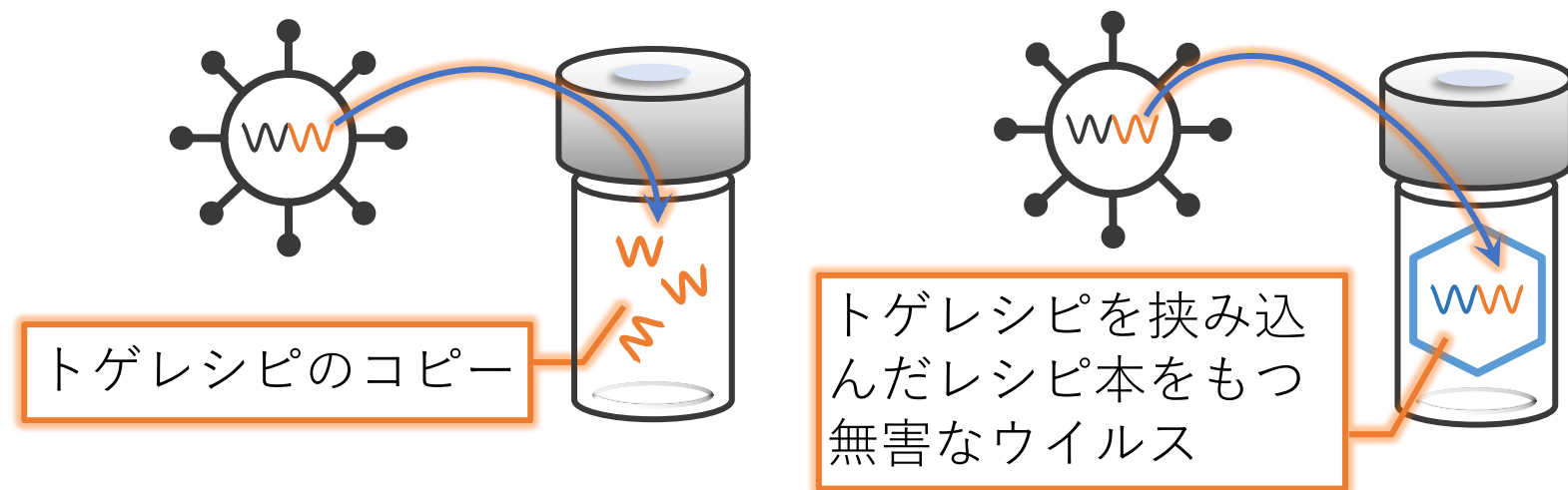
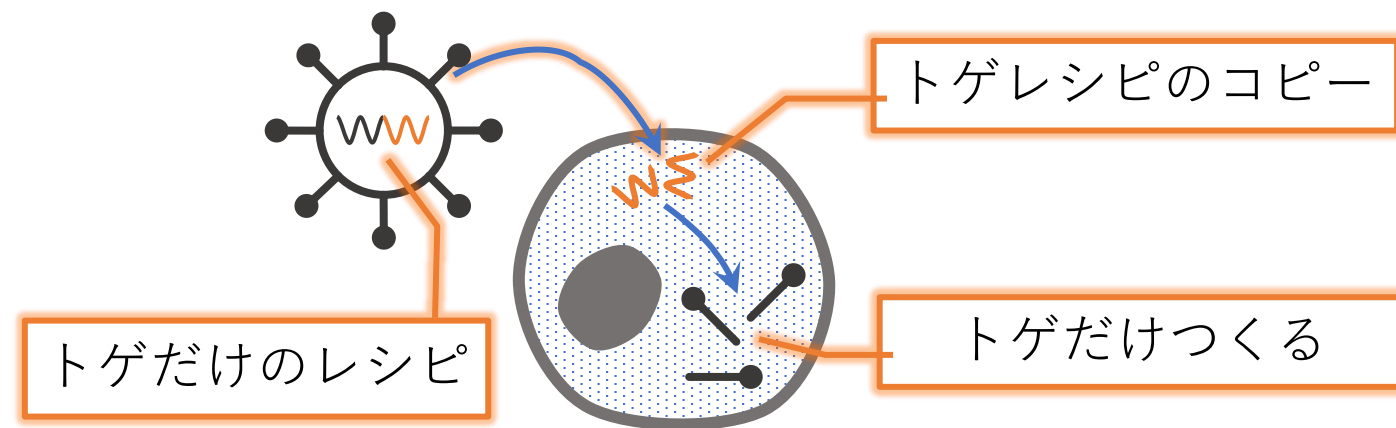
- **バラバラ**にしたウイルス；トゲを含む
- ウイルスの**大量培養**が必要
- 新型コロナで治験第3相が現在数種類

生ワクチン（弱毒生ワクチン）

- **偶然弱**くなったウイルス；トゲがある
- **偶然に頼る**のでいつできるかわからない
- 新型コロナの効果的な弱毒株は未確立

中国製Sinovacは第3  
相中だが中国はじめ  
各国で使用中

# 新型コロナワクチンのしくみ トゲはヒト自身につくらせよう



mRNAワクチン

ウイルスベクターワクチン

ヒトの手でトゲをつくれないなら  
**ヒトの細胞につくらせればいいじゃん！**

ヒト細胞は**レシピがあれば何でもつくる**  
・感染ウイルスを大量生産してしまうほど

ウイルスレシピ本から  
**トゲのレシピのページだけコピー**  
→ワクチンに入れる

コピーそのまま  
=**mRNAワクチン**

別のウイルスのレシピ本にはさむ  
=**ウイルスベクターワクチン**

# 3. 新型コロナワクチンの効果

# 日本で使う新型コロナワクチン3種



## ファイザー社製 (米国)

- ファイザー社とビオンテック社の共同開発
- mRNAワクチン
- ✓ 2021/2/14 特例承認  
「コミナティ筋注」



## モデルナ社製 (米国)

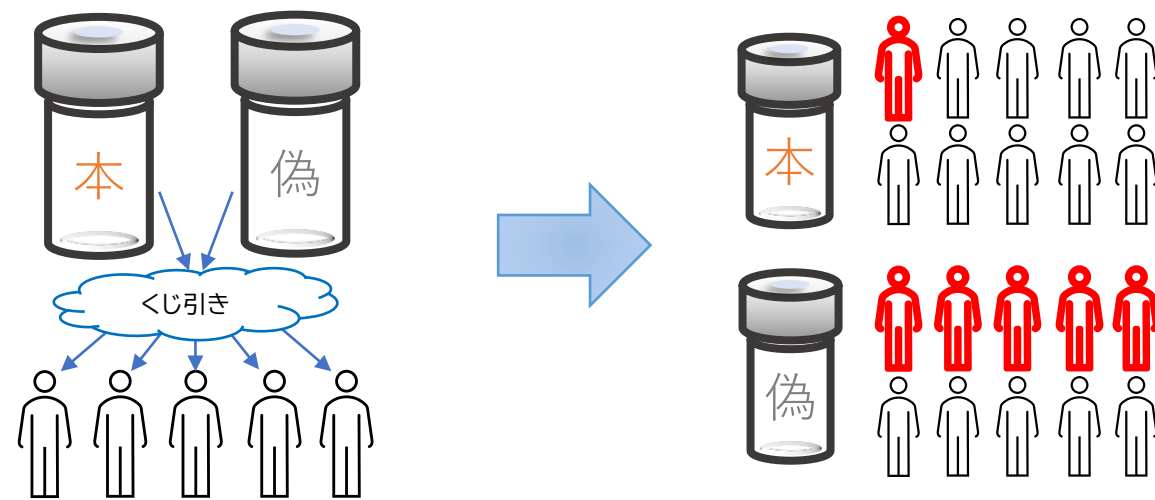
- モデルナ社と国立アレルギー感染症研究所の共同開発
- mRNAワクチン



## アストラゼネカ社製 (英国)

- アストラゼネカ社とオックスフォード大学の共同開発
- ウイルスベクターワクチン

# 新型コロナワクチンの効果 そもそもワクチンの効果とは



治験はランダム化比較試験（RCT）

- **真薬**（本物のワクチン） vs **偽薬**（プラセボ）

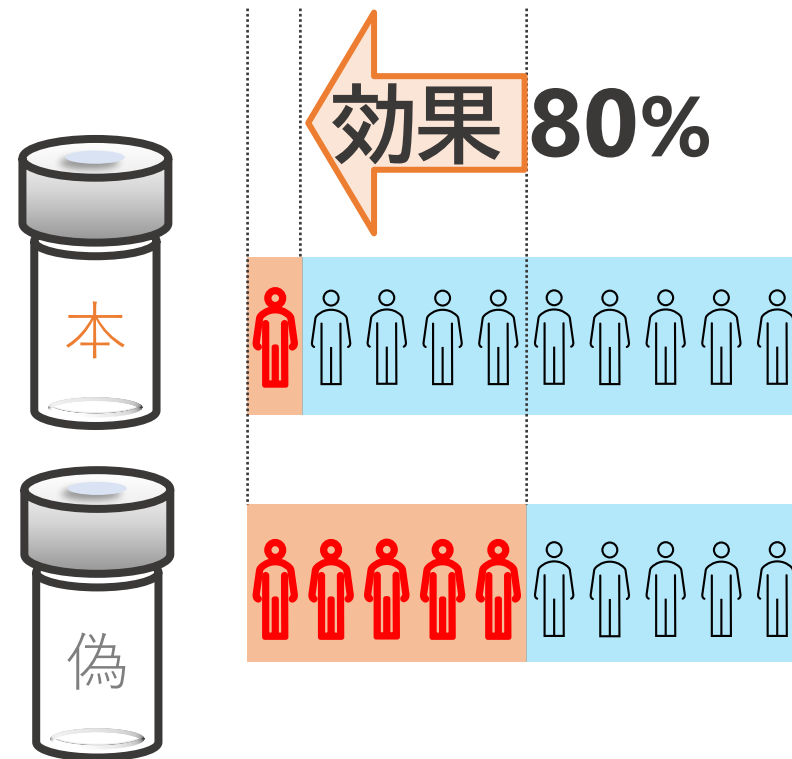
真薬群での**感染率** vs 偽薬群での**感染率**

真薬群で10人中**1人**感染 vs  
偽薬群で10人中**5人**感染

- 偽薬群が真薬を接種すれば5人中4人は防げた

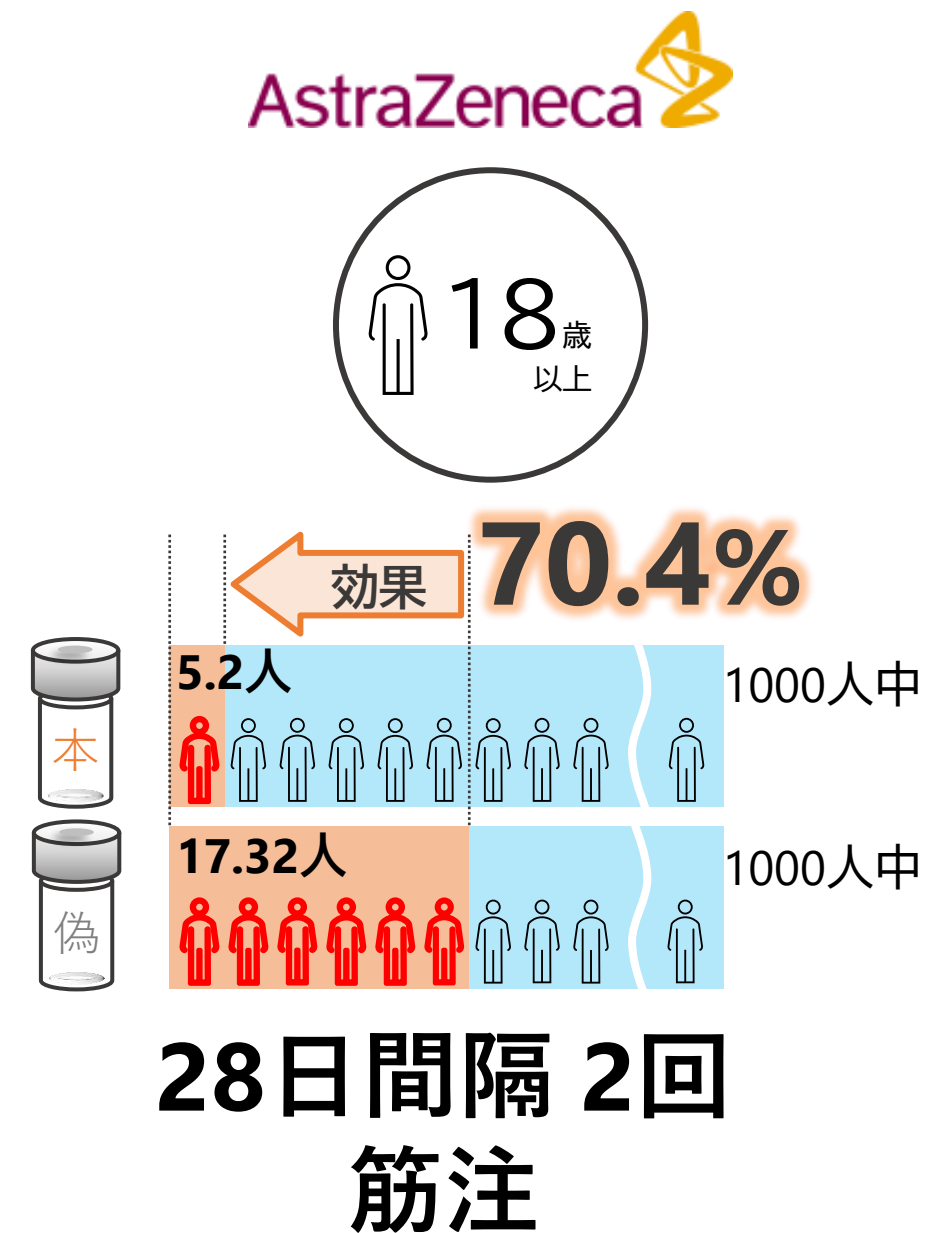
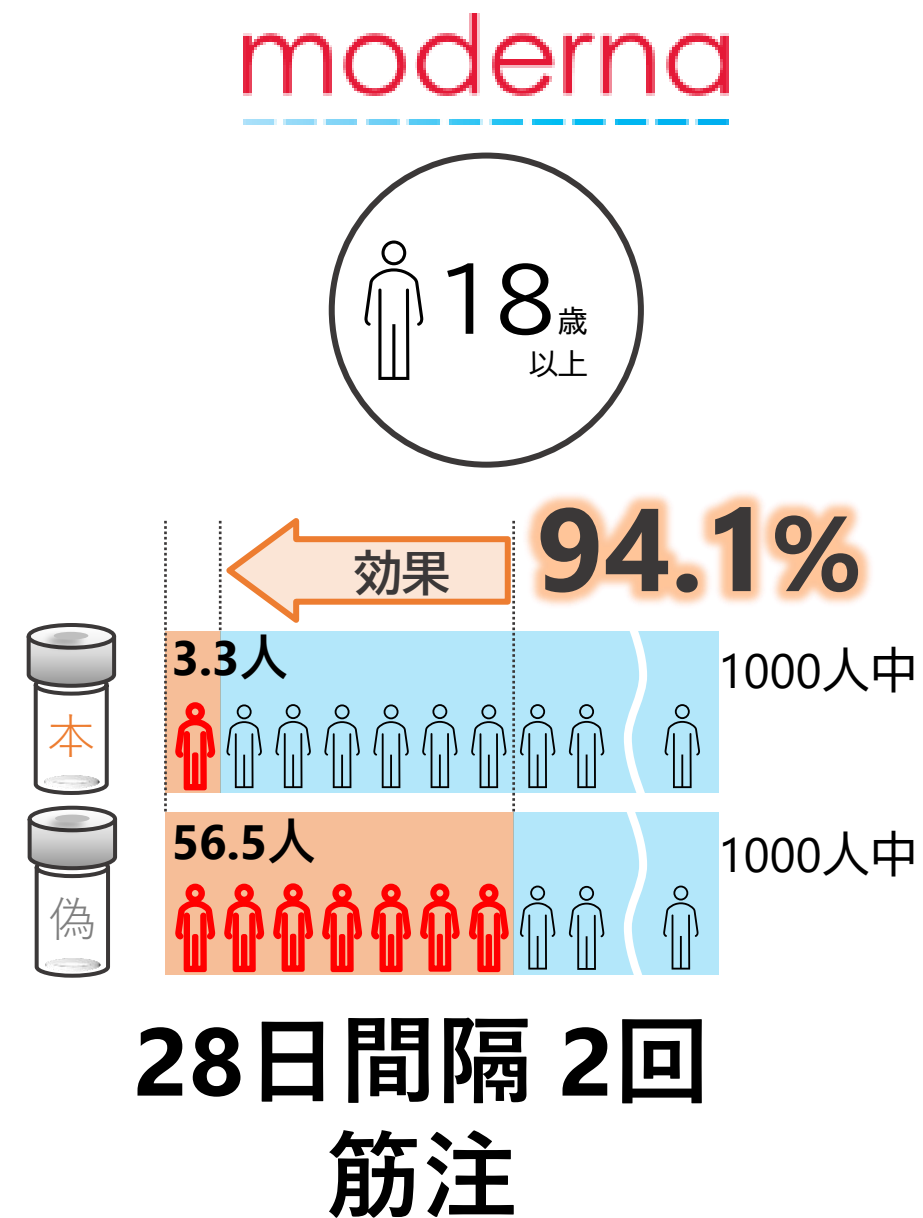
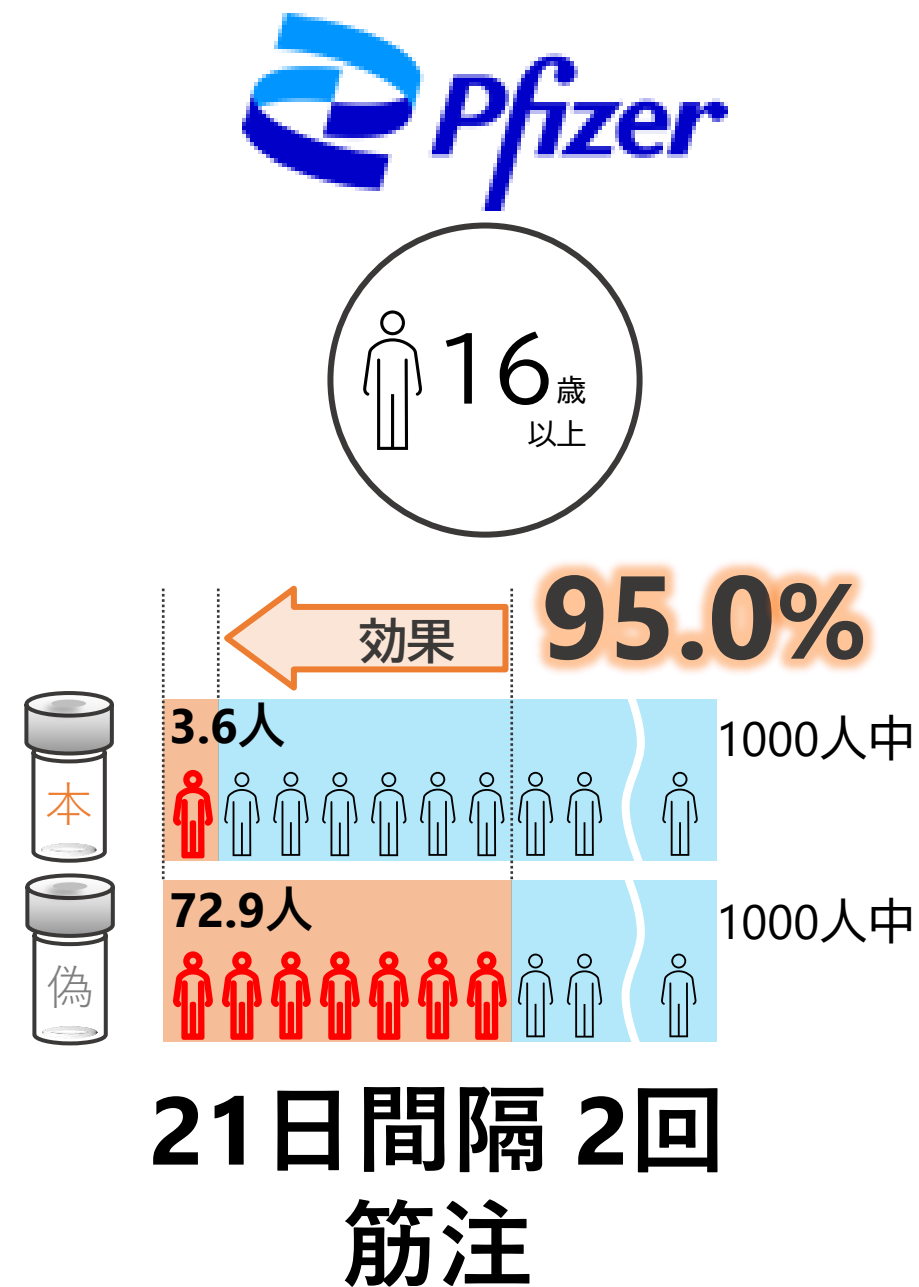
「**真薬ならば防げた割合**」が  
**ワクチンの効果 (VE, vaccine efficacy)**

- $4/5=0.8$ ；ワクチンの効果80%
- または  
 $(5/10 - 1/10) \div (5/10) = 0.8$ ；**80%**
- EBMでいう相対リスク減少（RRR）と同じ





# 治験でわかった効果 新型コロナ「発症」の予防

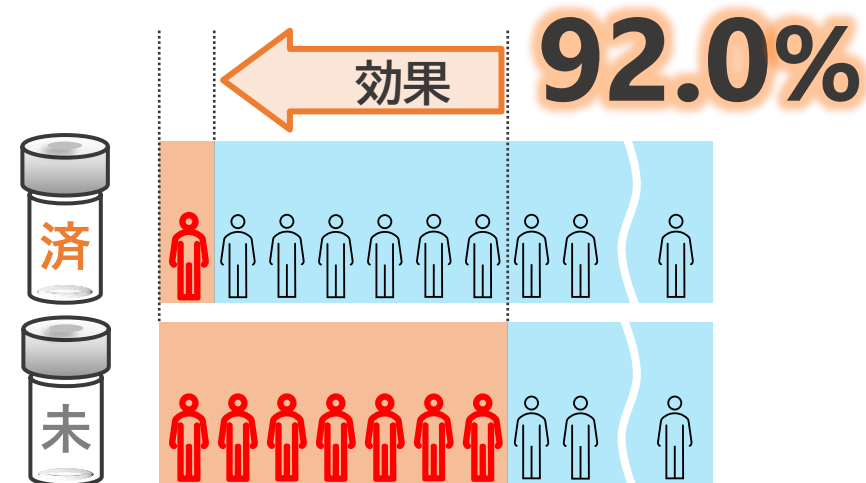


# 承認後の効果@イスラエル ※ファイザーのみ

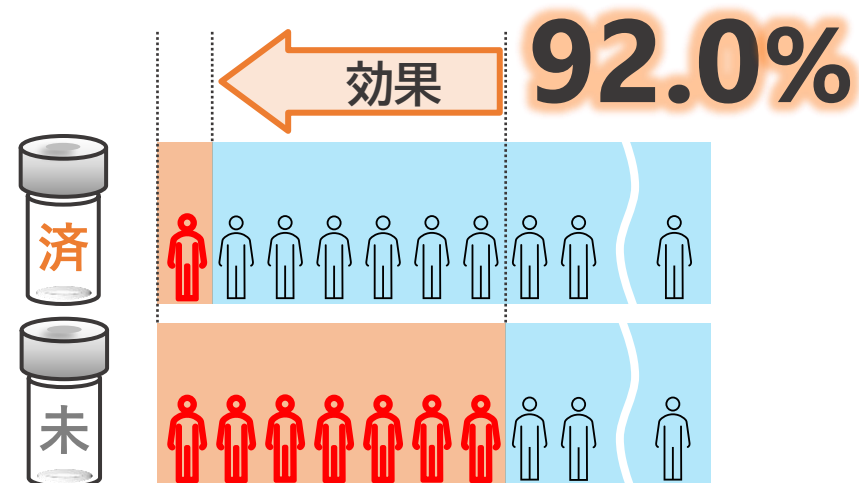
(\*)厳密には「診療データ上症状が記録されていない者」の減少。  
英国からも類似データの発表あり；  
「感染」も予防している可能性があるが、「他者への感染伝播」の予防は未だ不明（後述）



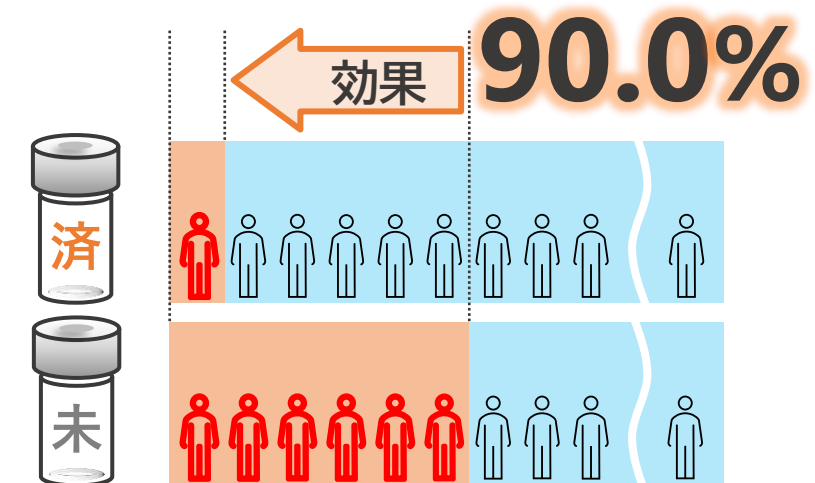
## 発症 の 予防



## 重症化 の 予防



## 無症状感染(\*) の 予防



DOI: 10.1056/NEJMoA2101765

# 新型コロナワクチンの効果 その他

---

下記のスライドも別に用意しています

関心のある方はプレゼン後にご質問ください

- 治験でのより詳細な結果一覧
- イスラエルの承認後コホート研究の詳細
- アストラゼネカ治験における複数投与量設定の経緯

# 新型コロナワクチンの効果 本音トーク

## 「発症」および「重症化」の予防効果が非常に高い

- 「無症候性感染（無症状病原体保有）」の予防効果もおそらくある

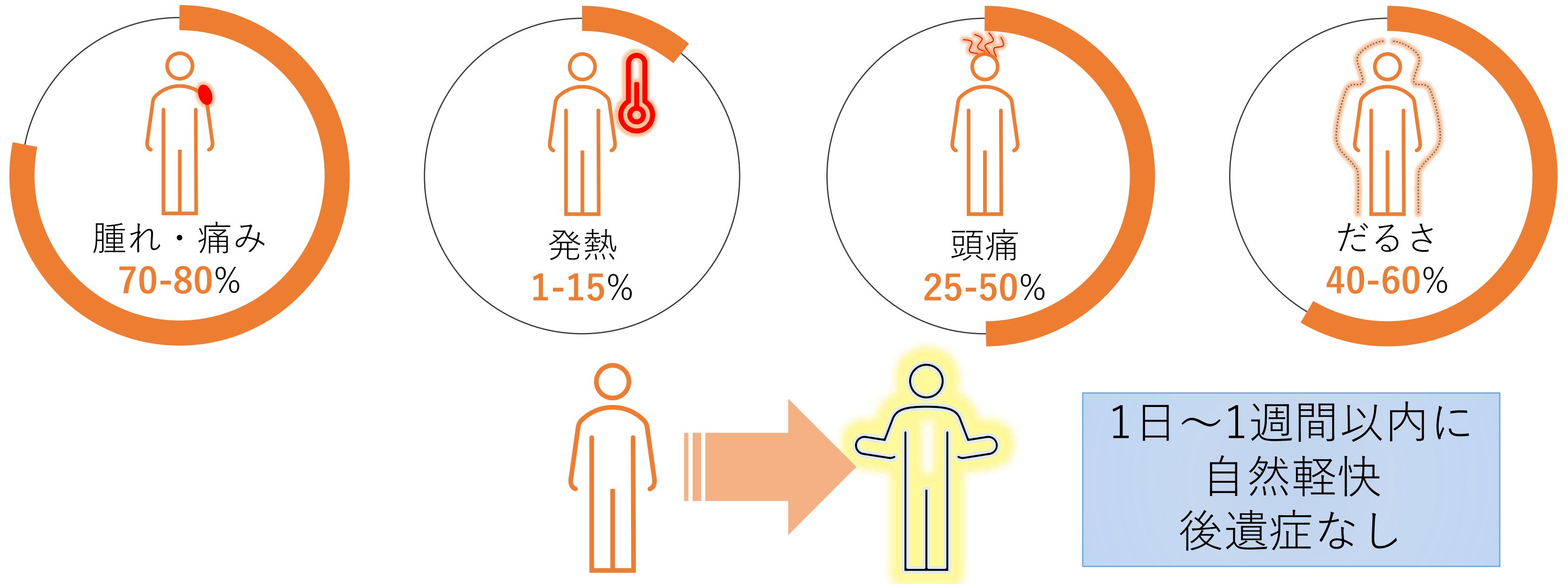
## まさか1年でこれほどの効果のワクチンが開発されるとは

- 理由1...mRNA/ウイルスベクターワクチンという遺伝子工学発展のおかげ
- 理由2...開発国（治験国）での未曾有の大流行が治験参加者の感染をも急激に増やしたことで皮肉にも早期完了

# 4. 新型コロナワクチンの副反応

# 新型コロナワクチンの副反応

## ワクチンとしての一般的な副反応





# 新型コロナワクチンの副反応 アナフィラキシー（強いアレルギー）



100万人中  
**11～17人**

ほとんどが接種後15分以内



100万人中  
**2.5人**

ほとんどが接種後15分以内



100万人中  
**9人**

ほとんどが接種後15分以内

ワクチン全般  
NSAIDs（鎮痛薬）  
抗菌薬（抗生物質）

100万人中  
100万人中  
100万人中

**1.3人**  
**1,000人**  
**300-4,000人**

doi:10.1016/j.jaci.2015.07.048

doi:10.1016/j.jaip.2018.06.010

他のワクチンよりは多めだが、頻用薬よりはずっと低い

一部の凝固因子製剤，一部の緑内障点眼，一部の降圧薬，複数種の皮膚外用剤，etc.（PMDA添付文書サイトで検索）；化粧品，食品にも種々含有  
**交叉抗原性**のある**ポリソルベート**含有薬剤も同様に禁忌

# ファイザー「コミナティ筋注」添加剤

添付文書上の記載	種別	備考
2- [（ポリエチレングリコール）-2000] -N,N-ジテトラデシルアセトアミド	ポリエチレングリコール（PEG）	アナフィラキシー原因物質 doi:10.1016/j.jaip.2020.09.029 doi:10.1016/j.jaip.2018.12.003
[（4-ヒドロキシブチル）アザンジイル] ビス（ヘキサン-6,1-ジイル） ビス（2-ヘキシルデカン酸エステル）	薬剤添加剤	ワクチン・薬剤のアナフィラキシー既往では，当該薬剤の添加剤と照合が必要
1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン	薬剤添加剤	
コレステロール	生体内物質	アナフィラキシー原因物質としてほぼあり得ない
精製白糖	ショ糖；砂糖の主成分	
塩化ナトリウム	食塩；生体内物質	
塩化カリウム	生体内物質	
リン酸水素ナトリウム二水和物	食品添加物	
リン酸二水素カリウム	食品添加物	

# 日本での「アナフィラキシー」報告？

2021年3月12日薬事審議会資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000752513.pdf>

## 2. 専門家の評価

○3月9日までに報告された17事例を対象に、専門家の評価を実施（別紙2）。

○評価結果の概要は、以下のとおり。

【ブライトン分類レベル】	件数
1	2件
2	4件
3	1件
4	9件
5	1件

↑  
医学的にアナフィラキシーと  
考えられるもの

解釈に注意

現時点で接種済みは**すべて医療従事者**

**医療従事者は報告が多い？**

- doi:10.1001/jama.2021.3976
- Mass General Brigham (MGB)の医療従事者  
接種100万対2470（！）

日本の事例17例**全員が女性**

- CDC報告，MGB研究でも**90%以上が女性**
- mRNAワクチンと一般的な化粧品に共通する  
**ポリエチレングリコール**が原因か？？

# 新型コロナワクチンの副反応

---

下記のスライドも別に用意しています

関心のある方はプレゼン後にご質問ください

- 一般的な副反応（ワクチン反応性症状）への具体的な対応法
- アナフィラキシー既往での接種の考え方

# 5. 具体的な接種法

# ワクチンの筋注 YouTube 3月15日新版公開

## 新型コロナワクチン より安全な 新しい筋注の方法 2021年3月版

製作・監修

日本プライマリ・ケア連合学会  
予防医療・健康増進委員会 ワクチンチーム

公開

2021年3月15日

music by scottholmesmusic.com

<https://www.youtube.com/watch?v=tA96CA6fJv8>



# 効果/安全性が未検証の対象者への接種をどうすべきか

妊婦，妊活中女性，授乳婦，小児，  
免疫抑制状態，悪性腫瘍，超高齢者 etc...

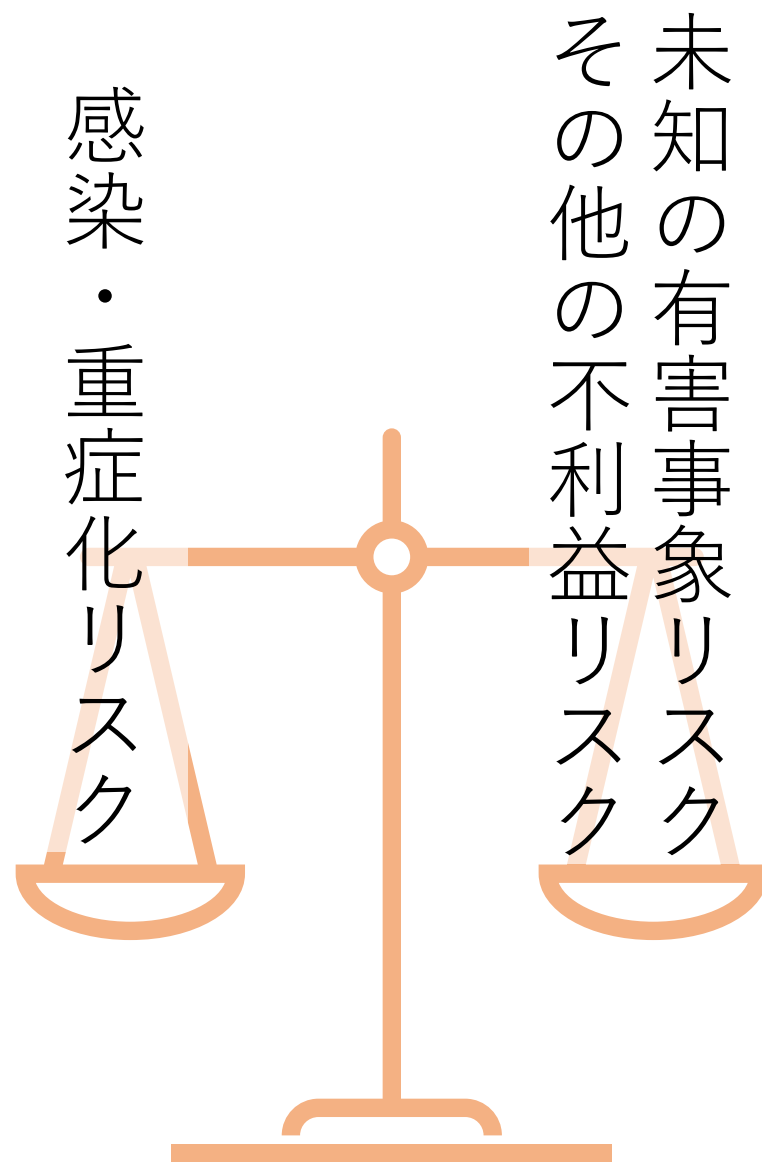
## 接種の是非の考え方

感染（発症）リスク  
重症化リスク

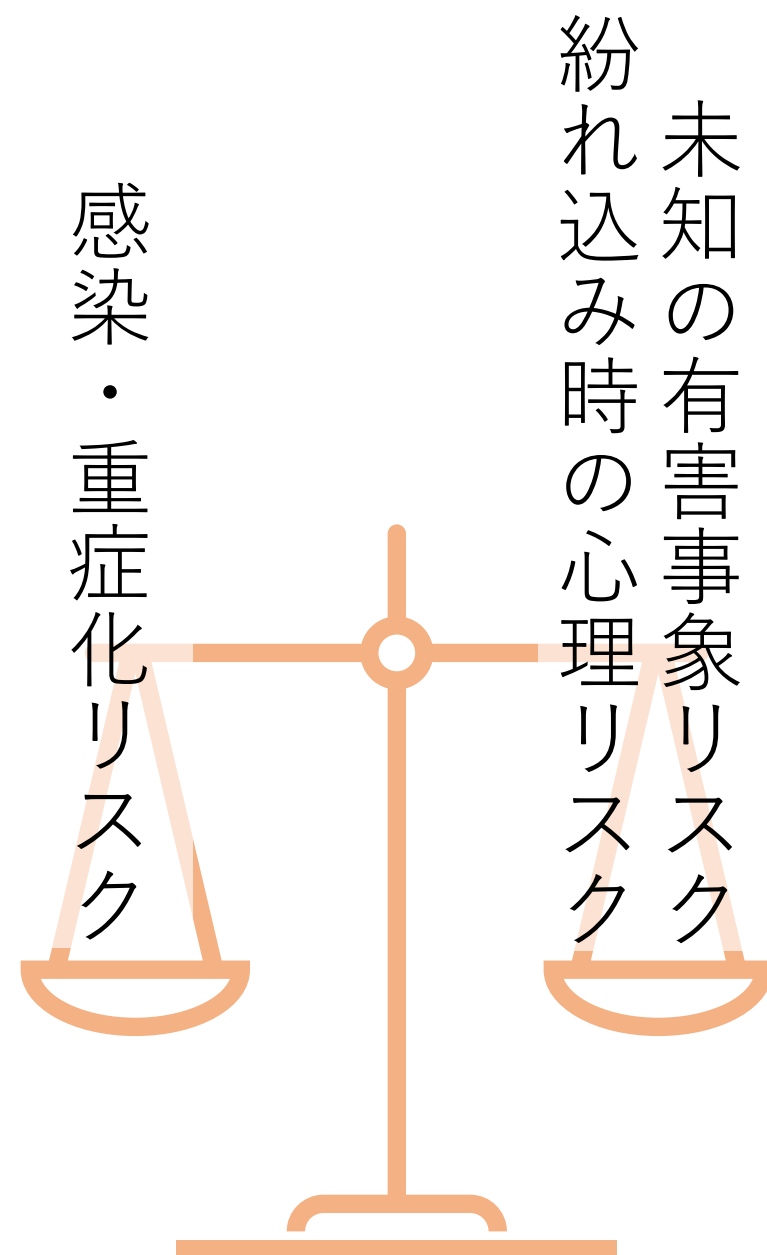


未知の有害事象リスク  
その他の不利益のリスク

その人ではどちらを優先するか？



# 妊娠， 妊活中女性， 授乳中の接種



少なくとも**mRNAワクチン**には，妊娠，妊活中女性，授乳中の児への**理論的リスクはない**

- ウイルスベクターワクチンも理論的リスクはないはずだが...

**紛れ込み**（偶然の悪化等）の際に「**結びつけて考えてしまう**」心のリスク

- **特に妊娠**；流早産・先天異常の自然発生
- 本人やパートナーがよくても周囲の親族は？

妊活中女性は接種後の妊活を一時中断する？

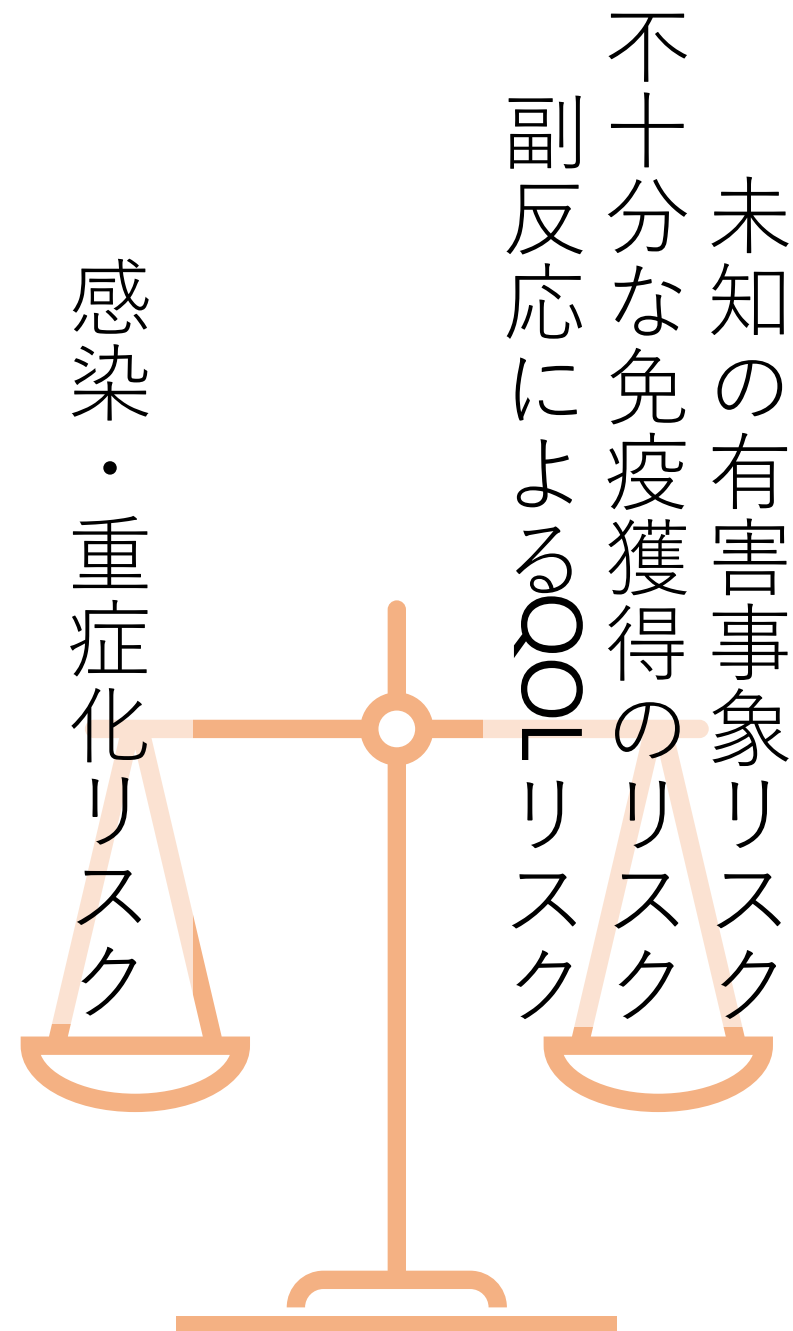
- 4週間？中断しない？

授乳中女性は接種後の授乳を一時中断する？

- 母子ストレスリスク？乳腺炎リスク？期間は？

**主治医＋接種担当医師に納得いくまで相談して決断するしかない**

# 超高齢者への接種



治験に高齢者も参加したが、**超高齢者は少なくサブ解析も行われていない**

**十分な免疫獲得がされないリスク**

- 高齢者は一般にワクチンへの免疫応答が低下する

発熱等の副反応が**QOLを低下させる**リスク

- 発熱，筋肉痛で寝たきりに...
- 若年者以上に鑑別疾患が多岐かつ困難

**主治医＋接種担当医師に納得いくまで相談して決断するしかない**

# その他

---

下記のスライドも別に用意しています

関心のある方はプレゼン後にご質問ください

- コミナティ製剤の取扱い
- 免疫低下状態，悪性腫瘍への接種
- 小児への接種
- 既感染者への接種
- 接種間隔が逸脱する場合
- 他種ワクチンとの接種間隔
- 他メーカー製剤同士の互換性

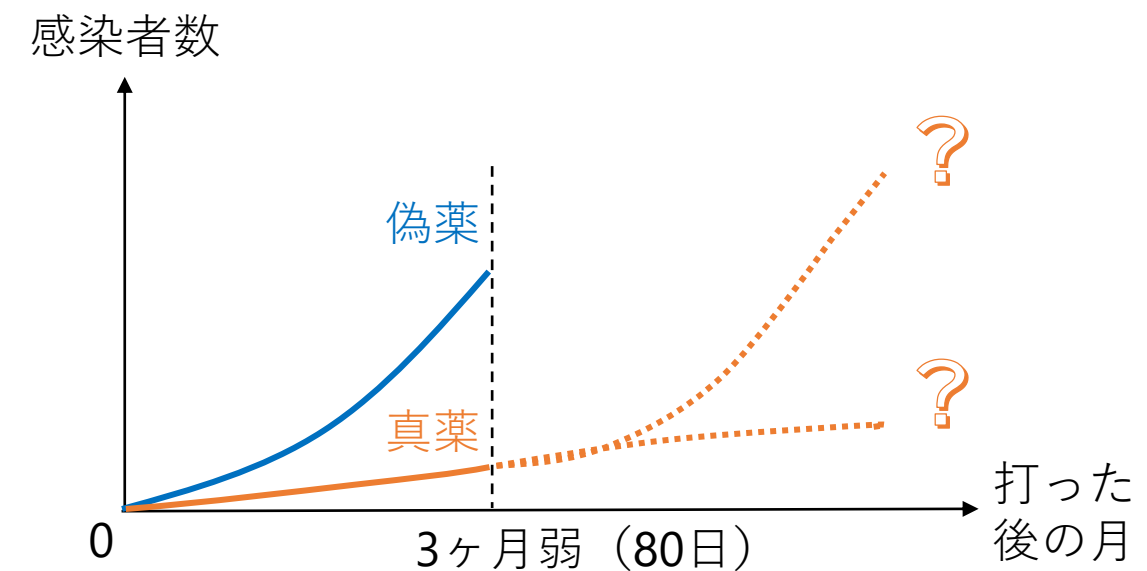
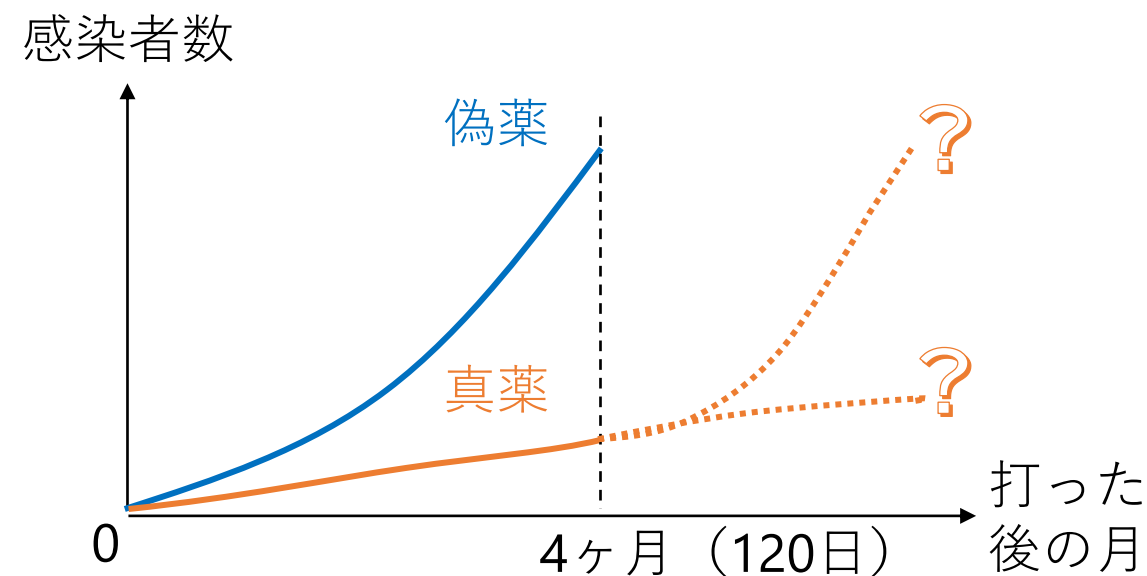
## 6. まだわからないこと

# まだわからないこと 長期的な効果は未確定



moderna

AstraZeneca

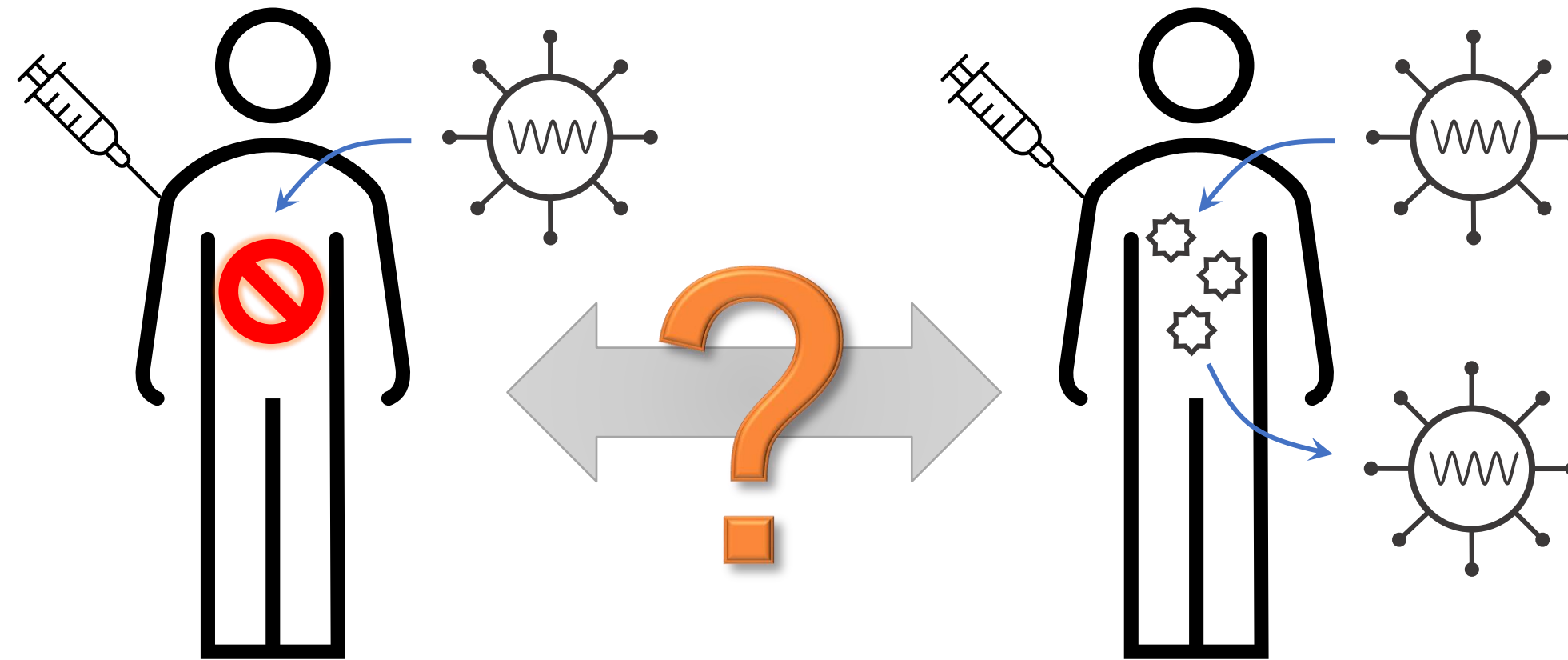


接種3-4ヶ月後以降の実薬群は…

- 引き続き感染者数の増加は低いまま？
- どこかのタイミングで次第にor急激に増加＝効果減弱？
- 追加接種（ブースター接種）が必要/不要？有効/無効？



# まだわからないこと 他人にうつさなくなるのか不明



「発症を予防する」ということは…

- 他人にもうつさないで済むぐらいにウイルス増殖を阻止する？
- 他人にはうつしてしまうが自分は発症しない程度の増殖阻止？

# まだわからないこと その他

---

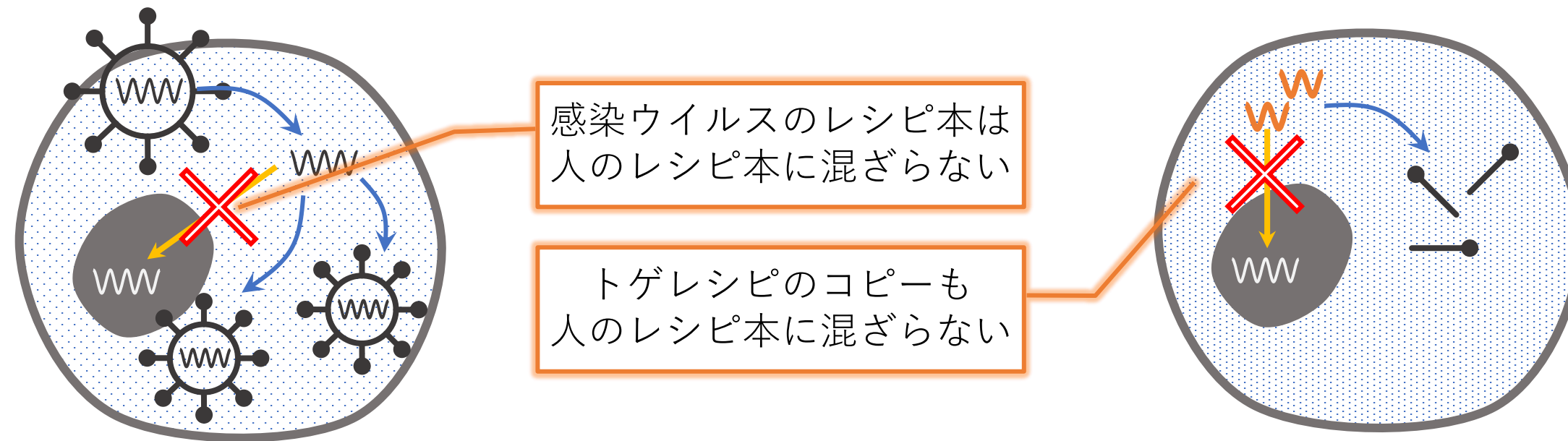
下記のスライドも別に用意しています

関心のある方はプレゼン後にご質問ください

- ▶ 変異株に対する効果
- ▶ ADE抗体依存性感染増強の可能性

# 7. 不安やデマ

# 新型コロナワクチンについてのデマ 「ウイルス遺伝子が自分の遺伝子に！」



- コロナワクチン中のウイルス遺伝子はどう逆立ちしてもヒトの遺伝子には組み込まれない…「セントラルドグマ」
- ワクチンはレシピ本の一部をコピーしただけ；コピーが他の本に勝手に入ってページの一部になることはあり得ない
- レシピ本のコピー（mRNA）は不安定；数分～数日以内に分解

# 新型コロナワクチンについての不安 「未知の重い副反応が今後発見される」



約1万9千人



約1万5千人



約1万2千人

各治験で実薬を  
接種された人数

- 仮に**1万分の1**の確率で重い副反応が起きる場合
  - ワクチンの副反応は通常、**接種後1ヶ月以内**
  - **1万9千人**に接種して1人も出なかった（見つけ損なった）確率は**15%**
  - **1億人**に接種して1人も出ていない確率は**0.00.....01%**
- 抗体調査2021年1月：感染率0.91% $\div$ 1年**100分の1** $\div$ 1ヶ月**1,200分の1**
- **接種1ヶ月以内の1万分の1の未発見の重大副反応**（しかも見つかった気配なし）  
⇔ 未接種で毎月1,200分の1のコロナ感染...**どっちを選ぶ？**

# 「接種後有害事象」「副反応」「紛れ込み」

2021年3月2日（火）厚生労働省 報道発表

[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_17104.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_17104.html)

## 新型コロナワクチンの接種後の死亡事例の報告について（1例目）

新型コロナワクチンの接種後の副反応疑い報告において、死亡事例が報告されたため、情報提供します。

No.	事例	ワクチン名	接種日時	発生日時	年代・性別	基礎疾患等	報告者の評価
1	死亡	コミナティ 筋注	令和3年2月 26日	令和3年3月 1日	60代・女性	なし	本剤との因果 関係は評価不 能

ワクチン接種後には、体内に異物を投与するため、様々な反応が生じます。この副反応疑い報告は、国がワクチンの安全性の評価を行うために、ワクチン接種によるものではない偶発的な症状も含めて、広く収集しているものです。本プレスリリースは、副反応疑い報告制度の透明性の向上及び周知等のため、当面、接種後にアナフィラキシー又は死亡の報告を受けた際に公表するものです。今後、厚生労働省では、専門家によるワクチン接種との因果関係の評価や審議会での検討を速やかに行い、ワクチン接種の安全性を評価する予定です。

亡くなられた方およびご遺族に心からのお悔やみを申し上げます

### 接種後有害事象

- 接種後に生じた疾病等で、担当医が報告の必要があると考えて報告されたものの全て

### 副反応

- 接種後有害事象のうち、医学的な検討の結果、ワクチンとの因果関係が否定できないと判断されたもの

### 紛れ込み

- 接種後有害事象のうち、ワクチンとの因果関係がなく偶発的に生じたもの



# 新型コロナワクチン接種後の死亡事案

ノルウェーで、施設入所の高齢者に順次接種したところ、23人が接種後1週間以内に死亡

ノルウェー政府公式発表2021年1月21日

- 23人の死亡と新型コロナワクチン接種の間に、因果関係を示唆するものはなかった
- 23人の高齢者全員に重い合併症があった
- 統計学的解析により、ワクチンが死亡増加の原因とは言えなかった
- ノルウェーの高齢者施設では毎週300人超が亡くなっている
- <https://www.regjeringen.no/en/aktuelt/no-indication-of-causal-relationship-between-covid-19-vaccination-and-death/id2829481/>

治験での死亡事案

	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ
実薬群	2人 ・動脈硬化 ・心停止	2人 ・心肺停止 ・自殺	1人 ・真菌性肺炎
偽薬群	4人 ・原因不明×2 ・脳出血 ・心筋梗塞	3人 ・腹腔内穿孔 ・心肺停止 ・慢性白血病悪化	3人 ・交通事故 ・鈍的外傷 ・殺人

3月現在、欧州で接種後血栓性疾患の報告について各国で対応分かれる；WHOは否定的見解

## 8. みんなで気を付けること

# 新型コロナワクチンについて みんなで気を付けること

## 2回接種が済んでも感染対策は変わらず継続

- 接種完了したからと家族外会食やカラオケや人混みへの旅行はしない

## どうしても接種の不安が拭えない人に圧力や無理強いをしない

- 知識の伝達と十分なコミュニケーションをしたら、待つ
- 未だ証明されていない集団免疫を理由に接種を迫るのは、科学的に不誠実

## 接種しないまま感染してしまう人を責めない

- どんな理由・事情があっても、感染した人を責めるのは絶対ダメ

## 進学，就職，結婚等に際して接種を条件付けない，差別しない

- 「将来必要になるかもしれませんよ」と誘導するのは医療職による差別の助長

## 重篤有害事象のマスコミ報道に振り回されない

- 「有害事象＝後で起きただけ」と「副反応＝因果関係あり」を冷静に区別する

おわりに

# もう一度結論

---

## 【接種を受ける側として】

高い効果を期待して，安心して受けてよい

1万分の1未満の確率で未知の有害事象が生ずる可能性には心構えを

- そのおそれもだいぶ薄くなっている

医療保健介護職が安心して受ければ，一般市民も安心して受ける

**私は，受けます．早く受けたい！**

## 【接種を提供する側として】

高い効果があることを理解する

副反応はワクチンとしての通常範囲であることを理解する

アナフィラキシーには万全に備える

未知の要素があることを理解する




確率で考えることを理解する

接種に疑問や不安を抱く人と適切にコミュニケーションする

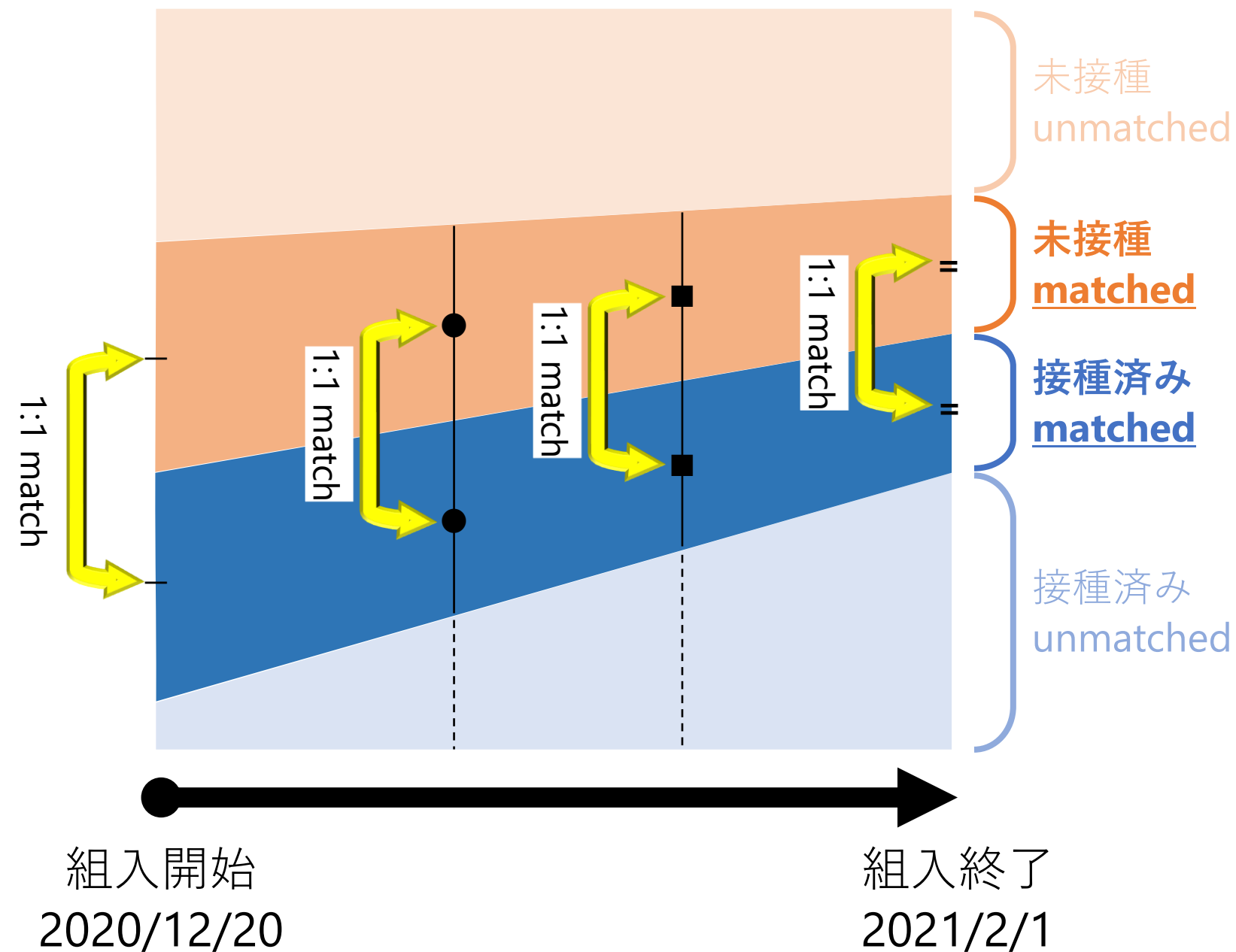
# 追加質問用スライド



# 新型コロナワクチンの効果 より詳しく

						
<b>Overall</b>	95.0%	(90.0-97.9)	94.1%	(89.3-96.8)	70.4%	(54.8-80.6)
合併症あり	95.3%	(87.7-98.8)	90.9%	(74.7-96.7)	—	—
≥65歳すべて	—	—	86.4%	( <b>61.4</b> -95.2)	—	—
≥65 合併症なし	100.0%	( <b>29.0</b> -100)	—	—	—	—
≥65 合併症あり	91.7%	( <b>44.2</b> -99.8)	—	—	—	—
重症化	88.9%	( <b>20.1</b> -99.7)	100.0%	算出不能	—	—
無症候性感染	—	—	—	—	27.3%	( <b>-17.2</b> -54.9)
1低用量→2標準量	—	—	—	—	<b>90.0%</b>	(67.4-97.0)
1標準量→2標準量	—	—	—	—	<b>62.1%</b>	(41.0-75.7)

# イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究



DOI: 10.1056/NEJMoa2101765

イスラエル最大の**HMO**の登録患者

- イスラエル人口の53% 470万人が登録

コロナ既往のない**16歳以上**を組入れ

アウトカムイベントは次のいずれか

- PCR陽性（無症含む）**， **有症**コロナ， コロナ入院， **重症**コロナ， コロナ**死亡**

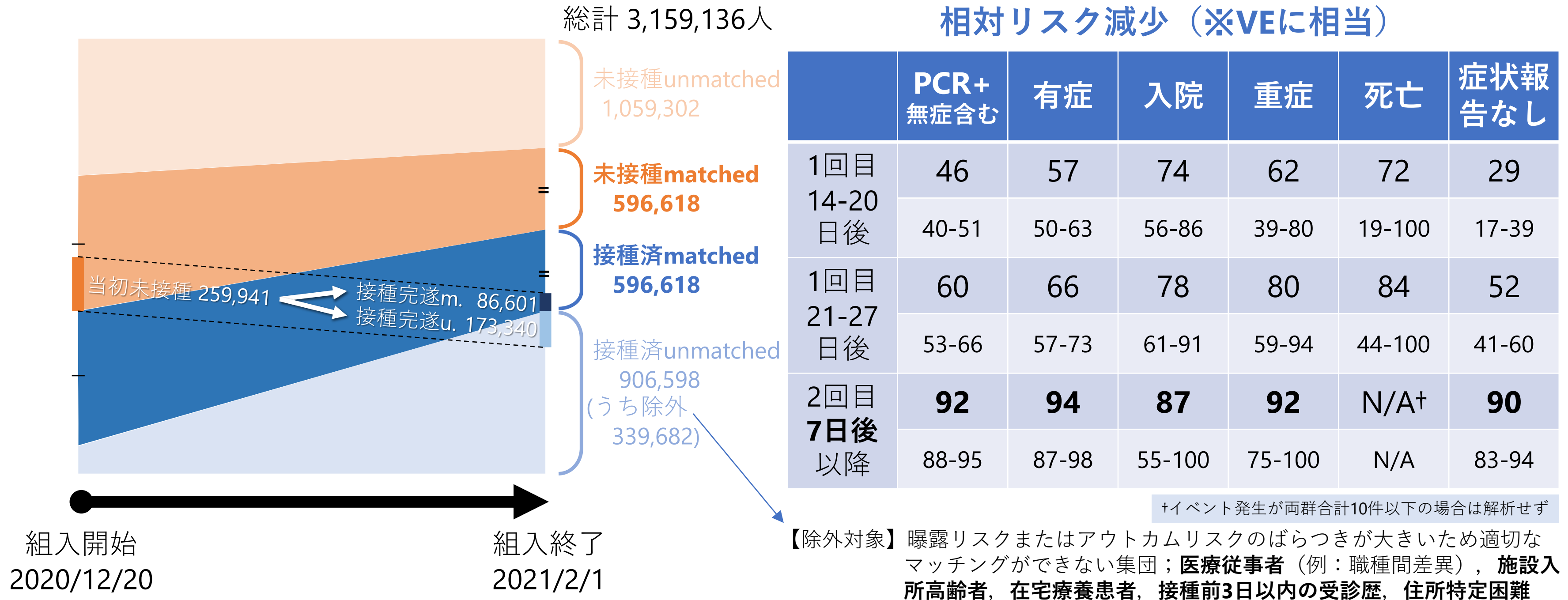
接種済み者 vs 未接種者で1:1厳格match

- 年齢**， **性別**， **宗教信条**， **居住地**， **直近5年flu shot回数**， **妊娠中**， **合併症数**

観察**打ち切り** **censor**はmatch者のどちらかで次のいずれかが発生したとき

- アウトカムイベント**， **非コロナ死亡**， **未接種者が接種**， **観察期間終了**

# イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究



# イスラエルでのリアルワールド効果 Historical cohort 研究

## 40-69歳

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	47	59	90	75	N/A
	40-55	50-67	77-98	49-92	N/A
1回目 21-27 日後	58	65	90	92	N/A
	49-67	53-74	77-100	76-100	N/A
2回目 7日後 以降	<b>90</b>	<b>90</b>	N/A	N/A	N/A
	82-95	75-98	N/A	N/A	N/A

## 70歳以上

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	22	44	38	50	68
	-9-44	19-64	-48-71	-6-76	-31-100
1回目 21-27 日後	50	64	49	62	79
	19-72	37-83	-87-91	1-92	9-100
2回目 7日後 以降	<b>95</b>	<b>98</b>	N/A	N/A	N/A
	87-100	90-100	N/A	N/A	N/A

経時的に増大

# イスラエルでのリアルワールド効果

合併症1-2疾患

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	43	57	67	62	N/A
	32-53	45-66	36-88	9-91	N/A
1回目 21-27 日後	56	62	93	70	N/A
	45-65	47-73	72-100	13-94	N/A
2回目 7日後 以降	<b>95</b>	<b>95</b>	N/A	N/A	N/A
	88-98	88-100	N/A	N/A	N/A

合併症3疾患以上

	PCR+ 無症含む	有症	入院	重症	死亡
1回目 14-20 日後	37	62	70	62	64
	12-55	43-77	37-90	29-84	-34-100
1回目 21-27 日後	37	47	62	81	78
	-1-62	11-73	1-92	48-100	14-100
2回目 7日後 以降	<b>86</b>	<b>89</b>	N/A	<b>88</b>	N/A
	72-95	68-98	N/A	50-100	N/A

経時的に増大

# AstraZeneca治験の注意点1

## —投与量の途中変更と接種間隔延長

### 実薬ロット検定不良による投与量の途中変更

- 治験開始後にウイルス量を再検定  
→分光光度法  $2.2 \times 10^{10}$  vs 定量PCR法  $5.0 \times 10^{10}$
- 初期の実薬群でワクチン反応性症状が想定より少なかった
- 検証過程で、添加剤が分光光度計測定を阻害することが判明
- やむを得ず**治験途中で**ウイルス量検定を定量PCR法に変更

### 検証と治験計画変更による接種間隔の延長

- 治験計画変更前の参加者は2回目接種が大幅遅延、一部は1回目投与量が低下  
→Low dose/Standard dose (**LD/SD**) 群 vs Standard dose/Standard dose (**SD/SD**)群



# AstraZeneca治験の注意点2

## —効果のheterogeneity

LD/SD群の方がVEが高いのは偶然か？真実か？

- LD/SD **90.0** (67.4-97.0) vs SD/SD **62.1** (41.0-75.7)
- 論文中では偶然に言及
  - -- possibility that **chance** might play a part --
- 免疫学的機序からは真実の可能性も
  - ブースター接種が遅い方がB細胞の親和性成熟が深化する
  - 初期投与量が少ない方がB細胞の濾胞樹状細胞への競合がより強く働く
  - 初期投与量が少ない方がベクターウイルス自体への免疫が弱かった？

# 新型コロナワクチンの副反応 一般的な副反応への医学的対応

接種からの期間	症状	医学的対応
1週間以内	局所：接種部位の腫れ，痛み等	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自制内なら経過観察</li> <li>・ 強ければ診察，治療</li> </ul>
	全身：発熱，倦怠感等	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>新型コロナ，他疾患</b>との鑑別を丁寧に評価</li> <li>・ 解熱剤の事前処方を現時点ではお勧めしない <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副反応と判断したら<b>解熱剤服用可</b></li> </ul> </li> </ul>
1週間～1ヶ月	症状の内容を問わない	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>未知の副反応，新型コロナ発症，他疾患</b>すべての可能性を丁寧に評価</li> <li>・ 未知の副反応が否定できなければ<b>報告</b>Ⅱ</li> </ul>
1ヶ月後以降	症状の内容を問わない	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ワクチンとの関係は<b>基本的でない</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ワクチンへの生体反応は通常1ヶ月以内</li> </ul> </li> <li>・ <b>新型コロナ，他疾患</b>を丁寧に評価</li> <li>・ 未知の副反応が否定できなければ<b>報告</b>Ⅱ</li> </ul>

医療関係者の接種後の頻度と状況を見極めてから市民接種への対応を検討

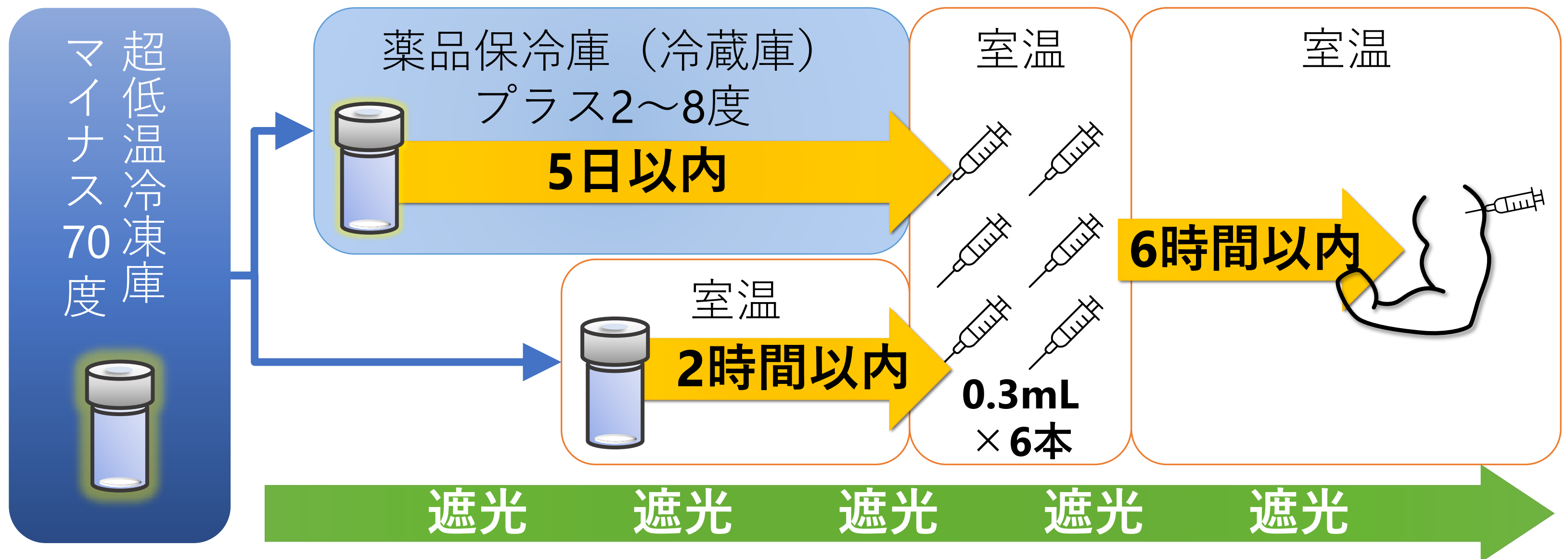
Ⅱ厚生労働省通知「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて」を参照 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp250330-1.html>

# アナフィラキシーとアレルギー既往

既往		共通する 添加剤	対応
アナフィラキシー	新型コロナワクチン 1回目	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>2回目接種は<b>禁忌</b>（ファイザー⇔モデルナも禁忌）</li> </ul>
	他のワクチン， 薬剤，食物	あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>接種は<b>禁忌</b></li> </ul>
	他のワクチン	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>未知の機序</b>によるアナフィラキシーのリスクを<b>充分説明</b></li> <li>接種する場合はアナフィラキシーへの万全な備えを</li> </ul>
	他の薬剤，食物	なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>アナフィラキシー<b>既往がない場合と同程度の注意</b>で接種</li> <li>アナフィラキシーへの備えは常に</li> </ul>
アナフィラキシーではない アレルギー；花粉症etc		なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>アレルギー<b>既往がない場合と同程度の注意</b>で接種</li> <li>アナフィラキシーへの備えは常に</li> </ul>

# ファイザー「コミナティ」の取扱い

保管 → 解凍 → 希釈分注 → 接種



# 小児への接種



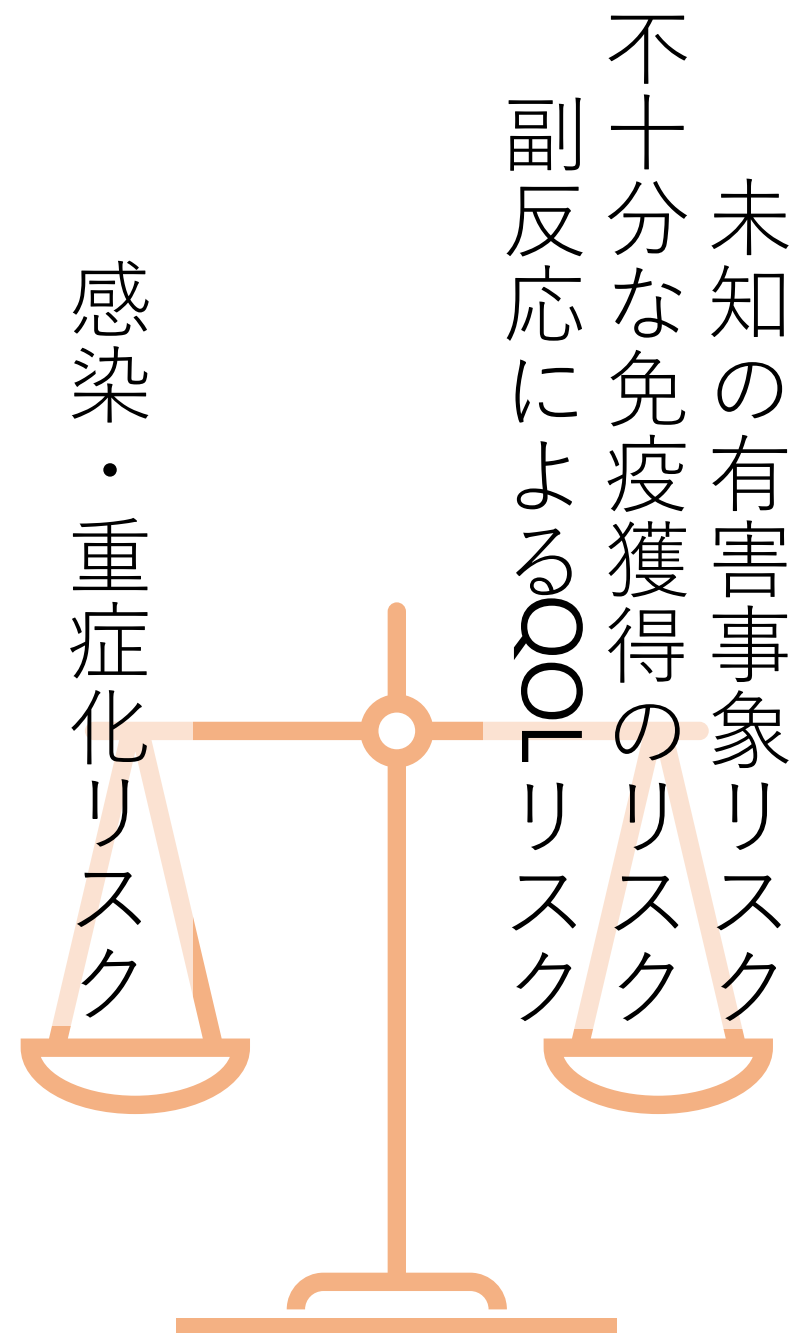
小児は発症リスクが低く，重症化リスクはさらに低い

小児から成人・高齢者への感染伝播リスクも低い可能性

効果と安全性が未検証で，感染・伝播リスクが低いなら，**小児に急いで接種する理由に乏しい**

- 必要な集団に接種が行き渡り，小児での効果と安全性が証明された後でも，遅くない

# 免疫低下状態，悪性腫瘍での接種



少なくとも**mRNAワクチン**には，免疫抑制状態への**理論的リスクはない**

- ウイルスベクターワクチンも理論的リスクはないはずだが...

**十分な免疫獲得がされないリスク**

- 免疫抑制はワクチンへの反応も抑制する

発熱等の副反応が**QOLを低下させる**リスク

**主治医＋接種担当医師に納得いくまで相談して決断するしかない**

# 既感染者への接種は原則問題なし

---

3製剤とも治験中に「結果的に感染後に接種したことが判明した」被験者が数%あり

- 安全性評価対象に組み入れられ、**特に有害事象は増えていない**

新型コロナ感染後の**再感染事例**は少数ながらある（doi:10.1136/bmj.n99）

- さらに少数ながら、再感染時の方が重症となった症例もある
- **既感染は終生免疫を保証しない**；可能な限り再感染から守られるべき

一般論として、どんなワクチンでも既感染者に接種しても**有害事象は増えない**

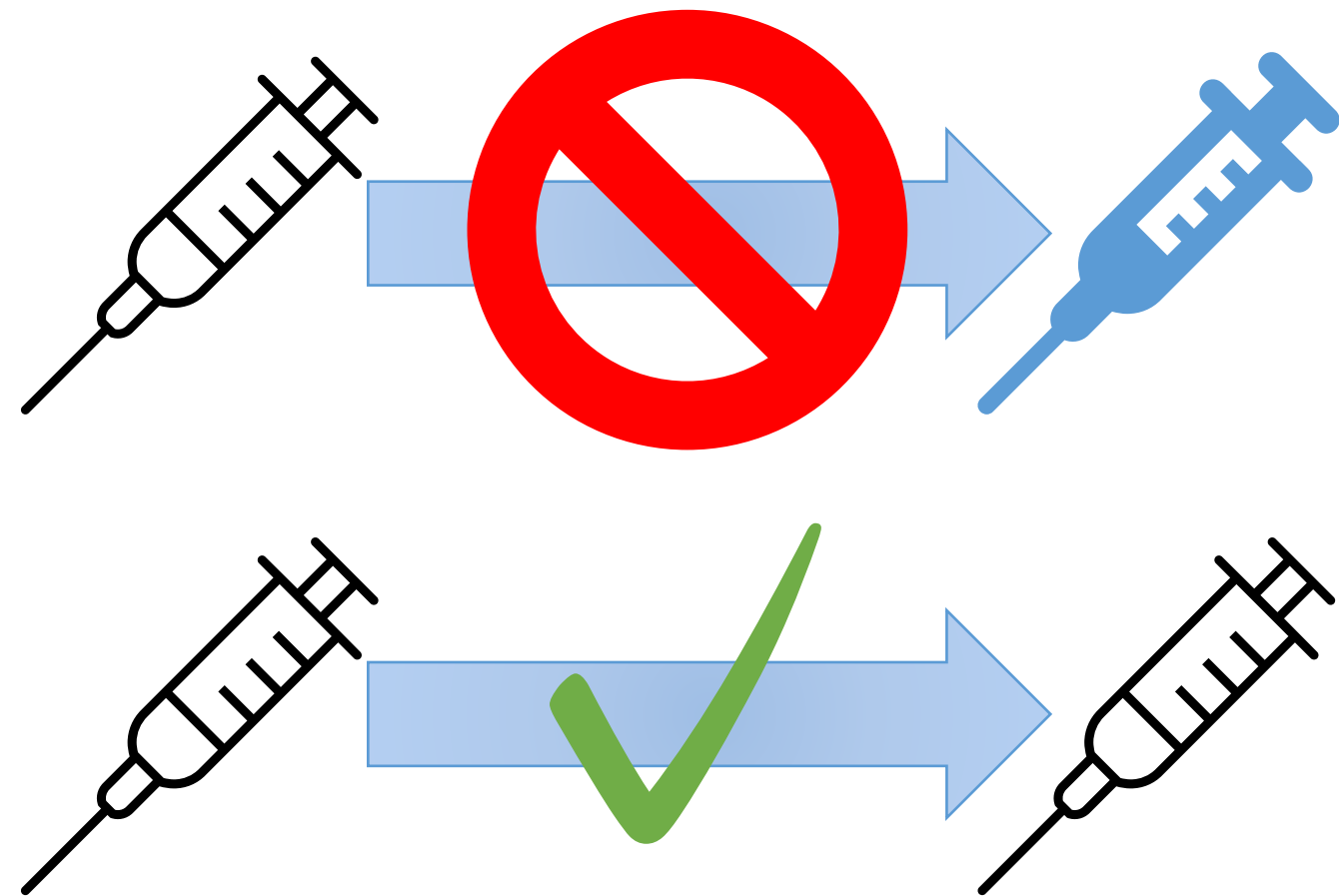
- **そもそも接種前に既感染かどうか検査すらしない**

**既感染者への接種をためらう医学的理由はない**

ただし、圧倒的に供給不足の状況で**既感染者の接種優先順位**をどうするかは個別の検討



# 1→2回目は必ず同じメーカーの製剤



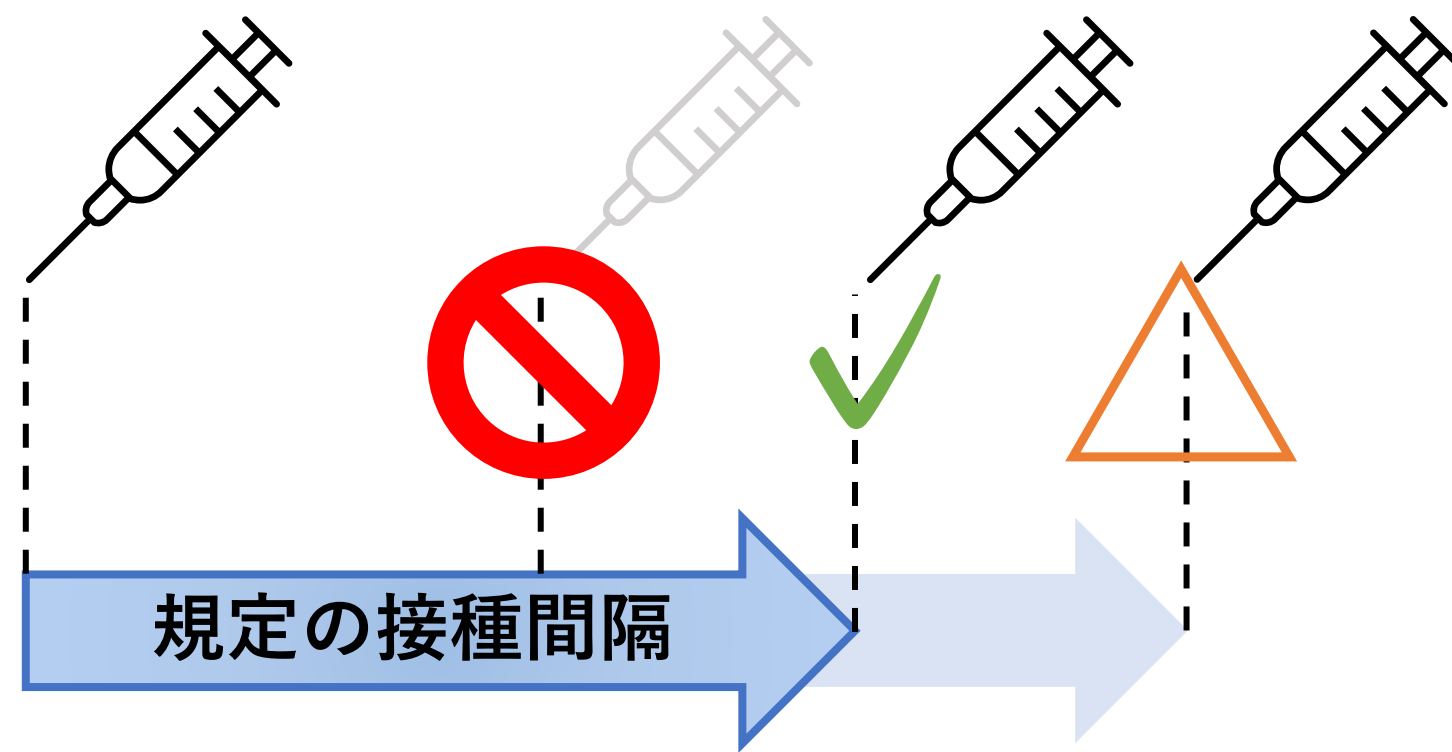
一般に、スケジュール途中で異なるメーカーの製剤を接種するべきではない

- どうしてもやむを得ない場合のみ、仕方がなく異なるメーカー製剤を接種する
- 異なるメーカー製剤間での**互換性**  
**interchangeability**を検証したエビデンスはない

新型コロナワクチンも同様

- 1→2回目とも**同じメーカー製剤**になるよう厳しくコントロールすべき

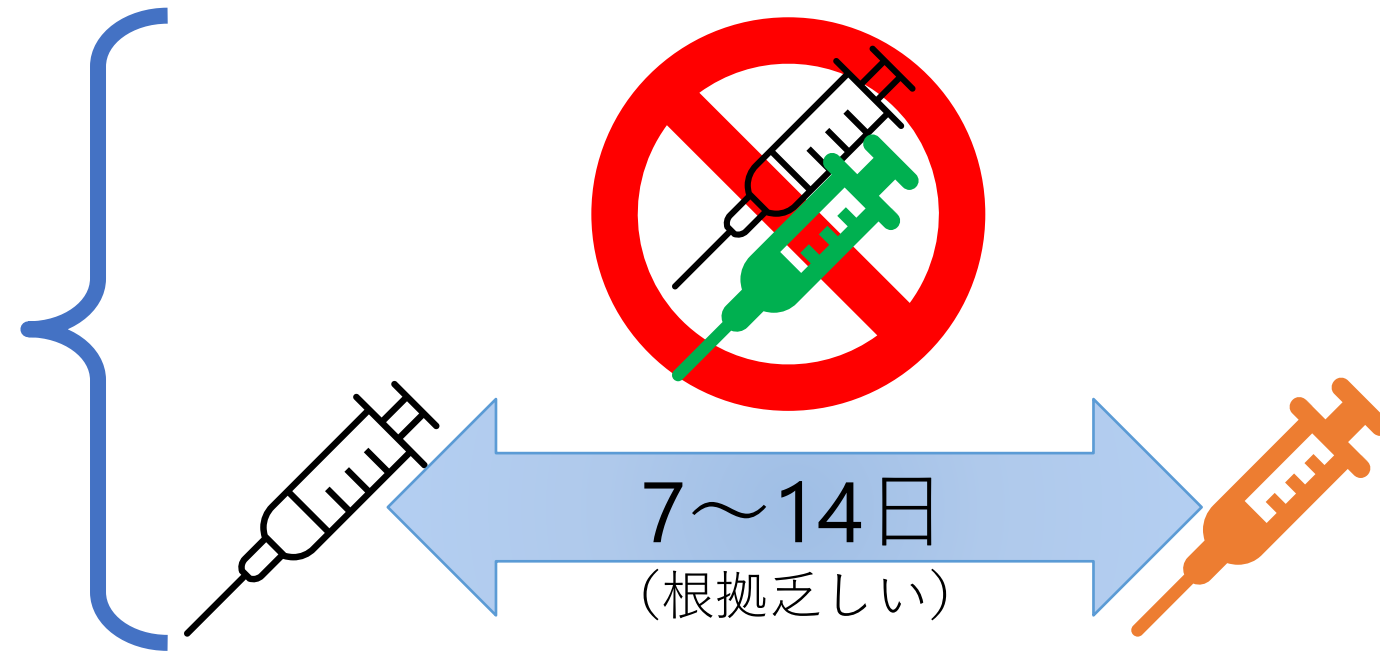
# 1→2回目の間隔が規定と異なる場合



- ❌ 規定の接種間隔よりも**短い**
  - 免疫が十分に付かないので**禁忌**
- ✅ **規定の接種間隔どおり**
  - 規定の接種間隔どおりがベスト
- △ 規定の接種間隔よりも**長い**
  - 免疫は十分に付くが、1回目から**4週間程度**でいったん免疫がゼロになる
  - 1回目の4週間後～2回目接種までの間は**感染リスクが高くなる**
  - 結果的に感染せず遅れて2回目接種するのは問題なし

# 他のワクチンとの接種間隔等

通常の場合

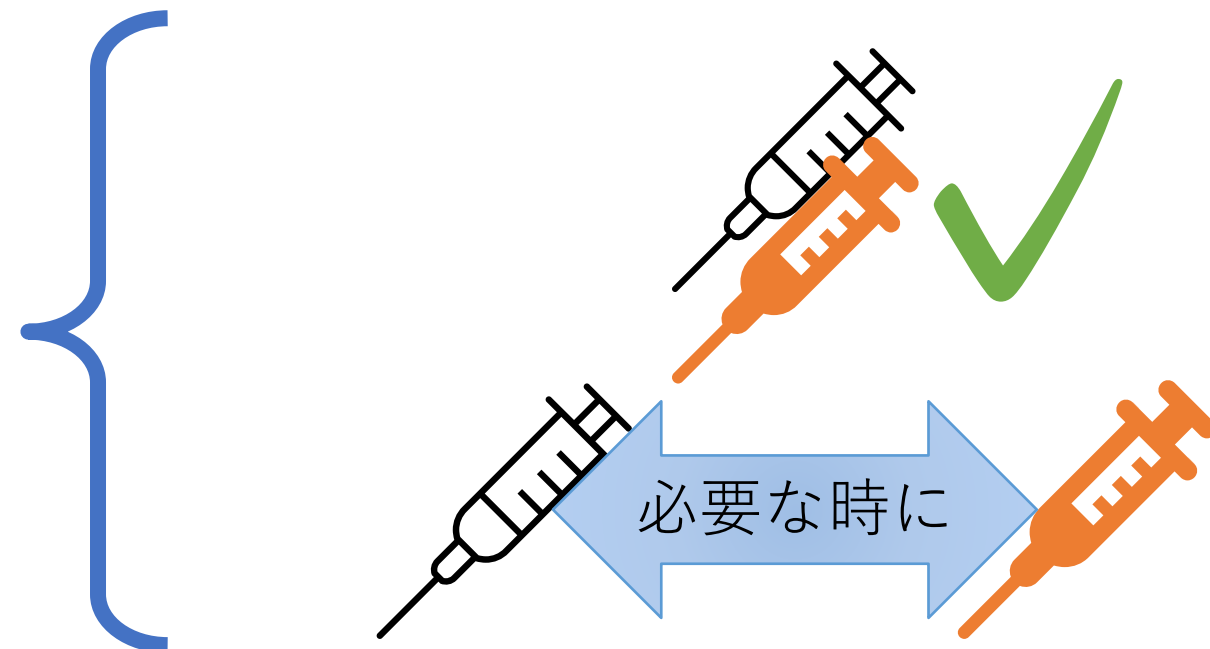


mRNA/ウイルスベクターワクチンと既存ワクチンが免疫学的にどう干渉し合うか全く不明

念のため、他ワクチンとは一定期間空け、同時接種は避ける

- 米国指針：互いに**14日以上**空ける
  - 免疫応答が14日ぐらいであらかた治まるので
- 英国指針：互いに**7日以上**空ける
  - どちらの副反応なのか区別しやすくするために

緊急時



他ワクチンとの優先順位は、それぞれの病原体の個人における感染リスクを天秤にかける

緊急時は他ワクチンとの間隔は無視

- 例：コロナワクチン接種3日後に家族内で水痘発生、水痘ワクチンの曝露後接種が必要に

# まだわからないこと 変異株に対する予防効果は未確定

変異系統				
<b>B.1.1.7系統</b>	接種者20人で中和反応が既知株と <b>同等</b> <ul style="list-style-type: none"><li>DOI:10.1101/2021.01.18.426984</li></ul> 接種者23人で中和抗体が <b>3.85倍低下</b> <ul style="list-style-type: none"><li>DOI:10.1101/2021.01.19.21249840</li></ul>		中和反応が既知株と <b>同等</b> <ul style="list-style-type: none"><li>DOI: 10.1056/NEJMc2102179</li></ul>	現時点で検証 公表なし
<b>B.1.351系統</b>			中和反応が <b>6.4倍低下</b> <ul style="list-style-type: none"><li>DOI: 10.1056/NEJMc2102179</li></ul>	
<b>501Y.V2系統</b>			接種者16人で有意に <b>低下</b> <ul style="list-style-type: none"><li>DOI:10.1101/2021.01.15.426911</li></ul>	
<b>N501Y変異</b>	接種者20人で中和反応が既知変異と <b>同等</b> <ul style="list-style-type: none"><li>DOI:10.1101/2021.01.07.425740</li></ul>			

たとえ真の感染予防効果が変異株に対して減弱するとしても、  
接種しない理由にはならない

# ADE 抗体依存性感染増強の可能性

Antibody-dependent enhancement; ADE  
抗体依存性感染増強

1. 自然感染またはワクチンで抗体産生
2. 次の感染時に**抗体とウイルスの結合体がかえって悪化の原因になる**

**デングウイルス**が代表的

- 4血清型あり（近年5型目報告）
  - それぞれの血清型には終生免疫
  - 他の血清型との交叉免疫なし
- **2回目感染時にADEリスクあり**

2017年フィリピンでDengvaxiaでの**ADE報告**

- **大規模なワクチン忌避**
- **麻疹の大アウトブレイク**

## 【Pros】

- ネココロナウイルス（ネコ感染性腹膜炎ウイルス）はADEを起こす
  - doi:10.1292/jvms.18-0702
- SARSコロナウイルスのワクチン開発でサルへの接種後にT細胞レベルの理論的ADEリスク
  - 10.1016/j.vaccine.2004.11.075

## 【Cons】

- ヒトコロナウイルス7種で明らかなADE報告なし
- 3治験とも実薬群重症例は増えず，むしろ激減

仮に報告されるとしても，1億人以上接種後に「接種」を曝露因子とした重症例の症例対照研究でオッズ比が僅かに高くなる，程度？

- 個人へのインパクトはほぼない
- パニックと忌避による公衆衛生インパクトあり